

THESE

PRESENTEE A

L'UNIVERSITE DE PROVENCE

PAR

Jean-Pierre AYCARD

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

INTERACTIONS GAUCHES EN SERIES CYCLOHEXANIQUE

ET CYCLOHEXENIQUE

SOUTENUE LE 20 DECEMBRE 1974 DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN :

MM. H. BODOT

PRESIDENT

M. BERTRAND

C. FEUGEAS

G. POUZARD

} EXAMINATEURS

H. CHRISTOL

G. MAVEL

} INVITES



THESE

PRESENTEE A

L'UNIVERSITE DE PROVENCE

PAR

Jean-Pierre AYCARD

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

INTERACTIONS GAUCHES EN SERIES CYCLOHEXANIQUE ET CYCLOHEXENIQUE

SOUTENUE LE 20 DECEMBRE 1974 DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN :

MM. H. BODOT

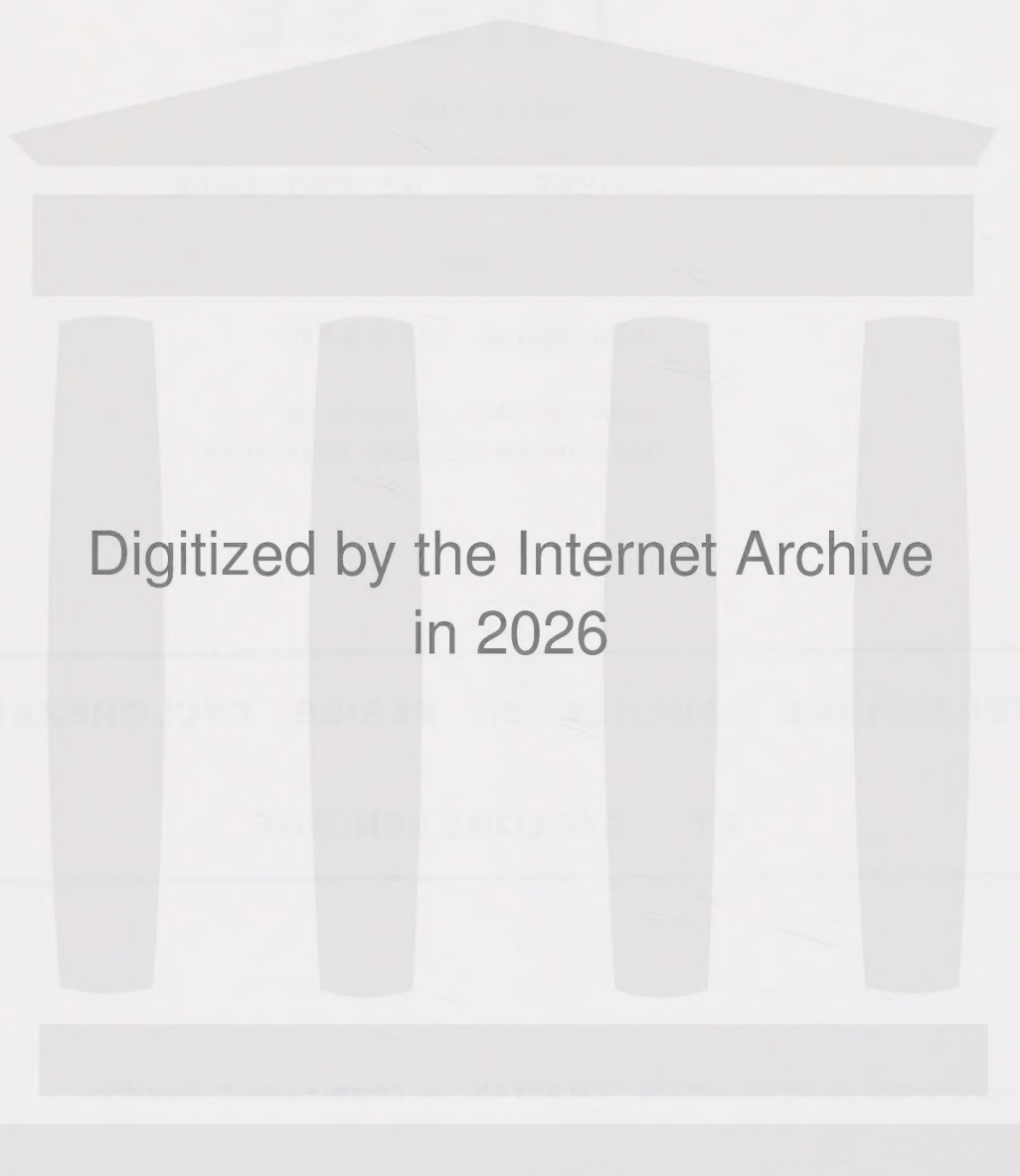
PRESIDENT

M. BERTRAND
C. FEUGEAS
G. POUZARD

} EXAMINATEURS

H. CHRISTOL
G. MAVEL

} INVITES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549012_0013

à ma femme

à mes enfants

à mes parents

à mes amis

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Chimie Organique Structurale de l'Université de Provence sous la direction de Monsieur le Professeur BODOT.

Qu'il me soit permis de lui exprimer mes très sincères remerciements pour la confiance qu'il m'a témoignée en m'acceptant dans son équipe. Ses précieux conseils, son dynamisme et ses qualités humaines ont permis la réalisation de ce travail. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur BERTRAND m'a fait aimer la chimie organique et m'a orienté vers le laboratoire du Professeur BODOT. Je lui en sais gré et le remercie vivement d'avoir bien voulu juger ce mémoire.

Monsieur le Professeur FEUGEAS a bien voulu accepter de participer à ce jury, je l'en remercie vivement.

Monsieur G. POUZARD a su me témoigner son amitié et me prodiguer ses conseils, il m'est particulièrement agréable de le compter parmi les membres de ce jury.

Qu'il me soit permis de remercier également Monsieur le Professeur CHRISTOL et Monsieur le Professeur MAVEL pour l'honneur qu'ils me font en acceptant de juger ce travail.

Je ne saurais oublier R. GEUSS pour sa collaboration, P. VERLAQUE pour son aide et bien plus pour son amitié, Mlle J. BERGER qui a réalisé l'enregistrement des spectres de R.M.N. et Mme TASSY qui a dactylographié ce manuscrit.

Enfin, mes remerciements vont à tous mes camarades du laboratoire qui ont su créer un climat de sympathique collaboration.

J.-P. A.

I N T R O D U C T I O N

Les travaux exposés dans ce mémoire se situent dans le contexte des préoccupations actuelles de l'analyse conformationnelle. En effet, la première étape de nos recherches a été celle d'acquisition de données expérimentales sur les équilibres conformationnels et sur les équilibres entre diastéréoisomères pour des structures cycliques à six chaînons présentant d'importantes contraintes stériques.

Avant d'aborder ces questions, il est donné succinctement, dans le Chapitre I, un bilan des connaissances fondamentales, et un exposé sur l'évolution des concepts* en analyse conformationnelle. Cette vue sur la chimie structurale organique a été volontairement restreinte aux questions ayant un lien direct avec nos propres résultats.

Cette analyse conduit naturellement, dans le Chapitre II, à définir nos objectifs, à les justifier et également à préciser les possibilités pratiques pour les atteindre, compte tenu de la qualité des "outils" dont nous disposons.

Dans le Chapitre III, pour chaque série de composés, il est tout d'abord traité de l'analyse des spectres de résonance magnétique protonique de molécules partiellement et spécifiquement deutériées ; ensuite, une étude comparative des constantes de couplage 3J et 4J conduit à une évaluation des équilibres conformationnels et à une appréciation des déformations géométriques.

* A partir de calculs de mécanique moléculaire donnant une grande importance aux interactions entre hydrogènes voisins, il a été considéré très récemment (1) une interprétation nouvelle et très originale des données fondamentales de l'analyse conformationnelle. Cependant avant d'envisager son extension à des molécules fortement contraintes, cette hypothèse doit être étayée par des confrontations plus nombreuses avec l'expérience.

A partir de ces données expérimentales, et de celles de mises en équilibre entre stéréoisomères, il est mis en évidence (Chapitre IV) un certain nombre de faits originaux qui sont discutés dans l'optique de la mécanique moléculaire, en termes d'interactions gauches.

La suite du mémoire est consacrée aux aspects expérimentaux de nos travaux. Ainsi, dans le Chapitre V, nous considérons la réactivité des composés cyclohexéniques lors de leur deutériation catalytique ; ce développement est justifié par le fait que les spectres RMN des produits de ces réactions donnent des informations sur la stéréospécificité de l'addition et mettent en évidence un échange stéréospécifique en position homoallylique. Les autres réactions et les modes opératoires sont détaillés dans le dernier chapitre.

- o O o -

C H A P I T R E I

EVOLUTION DES CONCEPTS DE L'ANALYSE CONFORMATIONNELLE

I-1. CONFORMATION DU CYCLOHEXANE ET DU CYCLOHEXENE.

I-1.1 - Le cyclohexane

I-1.2 - Le cyclohexène

I-2. DU MODELE CLASSIQUE AU MODELE EXPERIMENTAL.

I-3. DU MODELE RIGIDE AU MODELE DYNAMIQUE.

I-4. INTERACTIONS GAUCHES ENTRE SUBSTITUANTS VICINAUX.

I-4.1 - Evolution du concept

I-4.2 - Interprétation des résultats

I-4.3 - Déterminations expérimentales

Née de l'étude de structures cyclohexaniques, l'analyse conformationnelle s'étend aujourd'hui à l'ensemble de la chimie organique. Appliquant le concept du carbone tétraédrique au cyclohexane, SACHSE (1) puis MOHR (2) envisagèrent l'existence de formes stables non planes ; beaucoup plus tard, BARTON (3) mit en évidence les rapports étroits existant entre réactivité et conformation, donnant ainsi à l'analyse conformationnelle l'impulsion nécessaire à son développement.

Le cyclohexane, en tant que structure fondamentale et en tant que modèle pour des structures plus complexes a été le banc d'essai expérimental et théorique de l'analyse conformationnelle. Les sucres, les terpènes, les stéroïdes sont des domaines dans lesquels l'utilisation d'une telle méthode a été la plus féconde pour en analyser la structure, en comprendre la réactivité et en prévoir le comportement.

Nous décrirons brièvement les principales étapes qui ont amené l'analyse conformationnelle à son degré de connaissances actuel, et ce, plus particulièrement pour les séries cyclohexaniques et cyclohexéniques qui font l'objet de notre travail.

I-1. CONFORMATION DU CYCLOHEXANE ET DU CYCLOHEXENE

I-1.1 - Le cyclohexane

SACHSE envisagea le premier le problème géométrique de la structure du cyclohexane, et mit clairement en évidence les possibilités d'existence de deux formes non planes, dépourvues de contraintes de BAYER (déformations d'angle de liaison) et dénommées plus tard formes chaise et flexibles.

Longtemps combattue, au nom de la théorie de BAYER, et tombée dans l'oubli, cette hypothèse fut reprise et généralisée en 1918 par MOHR qui montra le premier les possibilités

d'interconversion entre les formes chaise et bateau*. En 1925, la séparation des décalines cis et trans par HUCKEL (4) fut la première preuve expérimentale de l'existence de la forme chaise dans les systèmes cyclohexaniques.

Cependant, il fallut attendre encore vingt années et les travaux de O. HASSEL (5) pour que la structure chaise du cyclohexane soit définitivement prouvée.

Par diffraction électronique, HASSEL montra que la forme chaise de symétrie D_{3d} , avec des angles de liaison de $109^{\circ}28'$, était la forme stable du cyclohexane. Ces travaux confirmaient les études en spectrométrie Raman de SAKSENA, KOHLRAUSH et WITTEK (6) et mettaient en évidence la différence entre les positions axiales et équatoriales des hydrogènes.

Rapidement, cette donnée expérimentale fondamentale était analysée sur la base de calculs de mécanique moléculaire élémentaire, prenant en compte essentiellement les énergies de torsion (7,8). En particulier, PITZER et ses collaborateurs (8) montrèrent que la plus grande stabilité de la forme chaise résultait du décalage des liaisons. A partir des données relatives au butane (barrière de rotation), ils évaluèrent à $5,5 \text{ kcal-mole}^{-1}$ la différence d'énergie entre les formes chaise et bateau*.

En 1950, dans un article de synthèse très rapidement célèbre (3), BARTON rationalisait l'ensemble des informations existantes et montrait la relation fondamentale entre conformation et réactivité chimique dans le domaine des stéroïdes.

Cette analyse qui justifiait la préférence conformationnelle équatoriale des substituants du cyclohexane, envisagée dès 1947 par HASSEL (9), permit d'élaborer les premières règles relatives à la stabilité des cyclohexanes substitués, (plus grande stabilité des isomères à substituants équatoriaux ex : 1,2 trans, 1,3 cis, 1,4 trans) ; en accord avec les résultats expérimentaux existants (10).

* Une structure particulière des formes flexibles.

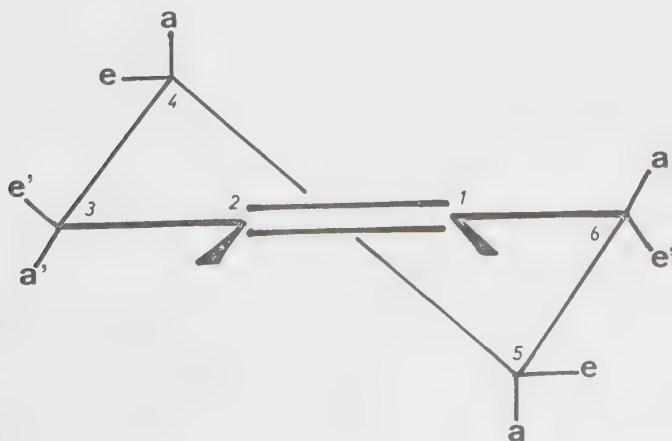
En particulier, dès 1938, GRANGER et MOUSSERON (10a) avaient levé l'ambiguïté existant sur la stabilité relative des isomères des diméthyl-1,3 cyclohexanes, en montrant que le dérivé le moins stable était pourvu d'activité optique.

I-1.2 - Le cyclohexène

Ce fut seulement à partir des années quarante que l'analyse conformationnelle en série cyclohexénique se développa. Envisagée par BOËSEKEN (11) en 1937, puis par LISTER en 1941 (12), l'existence de formes stables non planes pour le cyclohexène, fut confirmée par des mesures de cristallographie par rayons X sur le cycle B de l'iodure de cholestéryle et par les calculs de mécanique moléculaire de PITZER et al. en 1948 (13).

En 1954, par analogie avec le cyclohexane, BARTON (14) définit la conformation stable du cyclohexène, comme celle d'une chaise aplatie, appelée "demi-chaise" dans laquelle les carbones 1, 2, 3 et 6 sont dans un plan, et où seules les liaisons C-H des carbones 4 et 5 peuvent adopter une situation axiale ou équatoriale similaire à celle du cyclohexane.

Les liaisons C-H situées en 3 et 6, quelque peu différentes de celles du cyclohexane sont appelées "pseudo axiale" (a') et "pseudo équatoriale" (e').



I-2. DU MODELE CLASSIQUE AU MODELE EXPERIMENTAL

Depuis l'énoncé des principes fondamentaux de l'analyse conformationnelle par BARTON en 1950, de très nombreux auteurs se sont attachés à déterminer les grandeurs thermodynamiques associées aux équilibres conformationnels, tant en série cyclohexanique que cyclohexénique*, utilisant pour l'interprétation des résultats les modèles classiques avec des angles de valence de $109^{\circ}28'$.

Cependant, grâce aux progrès des moyens d'investigation physico-chimique, il a été possible de remettre en cause certaines hypothèses énergétiques et géométriques, associées à ces modèles. En particulier, l'application simultanée de méthodes de calcul de mécanique moléculaire et de méthodes expérimentales (spectrométrie microonde, diffraction électronique ou neutronique, rayons X) a permis de déterminer les modèles géométriques expérimentaux du cyclohexane et du cyclohexène.

Ainsi, en série cyclohexanique, KITAYGORODSKY (15) envisagea dès 1960 une expansion des angles de valence du cyclohexane, cette modification et, par là même, celle des angles de torsion, fut confirmée trois ans plus tard par HASSEL et DAVIS (16). Ce modèle expérimental de la forme chaise aplatie (17) établi d'après l'étude du cyclohexane en diffraction électronique par ATKINSON (18), DAVIS et HASSEL, a été confirmé par l'étude de la géométrie des deux conformations du fluorocyclohexane en spectrométrie microonde par L. PIERCE, J.F. BEECHER et R. NELSON (19, 20) et par les calculs semi-empiriques de BUCOURT (21) et ALLINGER (22) (Tableau I-1).

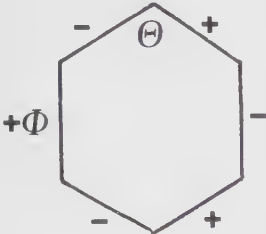
* Pour la série cyclohexanique :

- J.A. HIRSCH - Topics in stereochemistry
- N.L. ALLINGER et E.L. ELIEL (Eds) interscience publishers, vol. 1, p. 199, 1967.

Pour la série cyclohexénique : annexe 1 à la fin de ce travail.

TABLEAU I-1

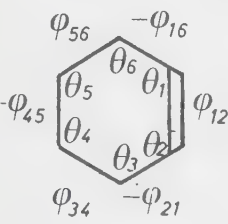
EVOLUTION DU MODELE GEOMETRIQUE DE LA FORME CHAISE DU
CYCLOHEXANE

	Géométrie	Angles de liaison θ	Angles dièdres ϕ
	Classique	109,5°	60°
	Expérimentale diffraction électronique (18)	111,5°	54,5°
	Calculée (21)	111,1°	55,8°

En série cyclohexénique, la dualité calcul-expérience a été prépondérante pour la définition du modèle géométrique. Si les premiers travaux de SAKASHITA par spectrométrie vibrationnelle (23) confirmèrent la symétrie C_2 du cyclohexène, en bon accord avec l'hypothèse de la forme demi-chaise, ce furent les travaux simultanés de diffraction des rayons X par BASTIANSEN (24a, b) KARLE (24c), LASHEEN (25) et BARNES (26), de diffraction électronique des tétrachloro et pentachlorocyclohexènes (27) et les calculs semi empiriques de mécanique moléculaire de BUCOURT (28), ALLINGER (29) et FAVINI (30) qui permirent de dégager un modèle géométrique convenable à partir d'une étude plus fine. Cette structure a été ensuite pleinement confirmée par l'étude du cyclohexène en spectrométrie microonde (31), ainsi que par les travaux de NAUMOV (32) et CHIANG (33) en diffraction électronique (Tableau I-2).

TABLEAU I-2

MODELES GEOMETRIQUES DU CYCLOHEXENE

	Méthode	Angles de liaison θ_i			Angles de torsion ϕ_{ij}			
		$\theta_1 = \theta_2$	$\theta_3 = \theta_6$	$\theta_4 = \theta_5$	ϕ_{12}	$\phi_{23} = \phi_{16}$	$\phi_{56} = \phi_{34}$	ϕ_{45}
	Microonde (31b)	123°3	111°6	110°3	0°	16°	46°	63°
	Diffraction électronique (33)	123°5	112°	111°	0°	15,2°	44,9°	60,2°
	Calcul. (28)	124°	111°	111°	0°	15°	45°	62°

I-3. DU MODELE RIGIDE AU MODELE DYNAMIQUE

Si l'utilisation des modèles expérimentaux ne remettait pas en cause les valeurs thermodynamiques obtenues à partir de mises en équilibre chimique ou de méthodes ne faisant pas intervenir d'hypothèses géométriques, elle modifia profondément l'esprit même de l'analyse conformationnelle en suggérant que la conformation privilégiée d'un édifice moléculaire était étroitement liée à sa possibilité de déformation.

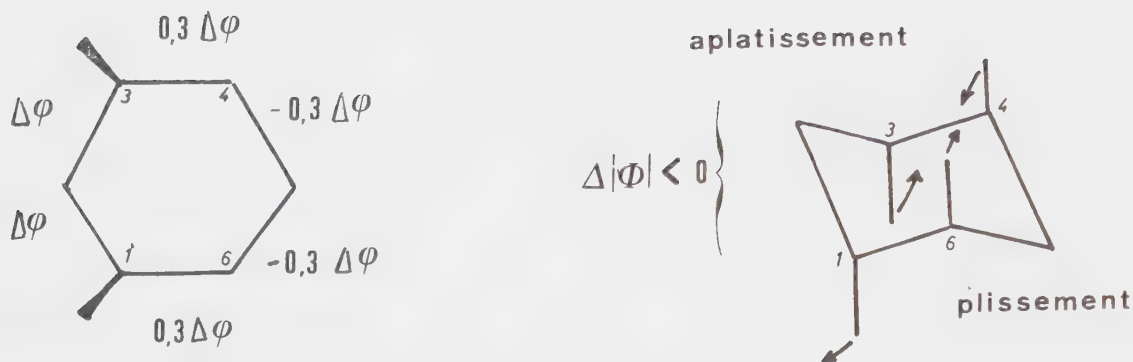
L'origine de cette idée peut être située dans les travaux portant sur la formation de cycles accolés. Ainsi, un fait expérimental aussi ancien (1921) que l'impossibilité de former un acétonide à partir du cyclohexanediol-1,2 trans (alors que l'isomère cis se prête bien à cette réaction), a été interprétée par la difficulté d'ouverture de l'angle de torsion par contraste avec sa facilité de fermeture. Cette interprétation, confirmée beaucoup plus tard par des calculs

de mécanique moléculaire et par le concept de "transmission conformationnelle" (34), conduit maintenant à la rationalisation de nombreux faits expérimentaux, tout particulièrement dans le domaine de la réactivité.

Dans l'optique de la mécanique moléculaire, la conformation de moindre énergie d'une molécule est celle qui minimise simultanément les différents termes énergétiques associés aux "déformations" des longueurs de liaison et des angles de valence, aux modifications d'angles de torsion et aux interactions de non liaison. Ces minimisations impliquent des "résistances" plus ou moins fortes lors des variations des paramètres géométriques par rapport aux valeurs "normales", c'est à dire celles de molécules de référence considérées "sans tensions". Si les déformations de longueurs de liaison sont difficiles, celles des angles de valence et les modifications d'angle dièdre coûtent moins d'énergie ; enfin, de faibles augmentations de distance entre atomes non liés peuvent conduire à des gains énergétiques très appréciables. Ce point de vue qualitatif permet de comprendre que certaines molécules moyennement (ou fortement) contraintes adoptent des structures relativement différentes de celles de molécules moins contraintes.

Ainsi, tous les travaux sur les dérivés du tétraméthyl-1,1,3,3 cyclohexane, amorcés par SANDRIS et OURISSON (35) dès 1958, ont montré que la forte interaction stérique (de non liaison) syn-1,3 diaxiale entre deux groupements méthyles est partiellement minimisée par des modifications géométriques de moyenne importance au niveau du cycle.

En particulier, les calculs de mécanique moléculaire (34b) ont montré que l'éloignement des deux groupements méthyles en interaction syn-1,3 diaxiale provoque un rapprochement des liaisons syn-4,6 diaxiales. Cette modification géométrique peut être décrite par la variation simultanée des angles dièdres au niveau des liaisons C_1-C_2 et C_2-C_3 ; elle provoque un plissement du cycle à l'autre extrémité de la molécule.



Par diffraction électronique sur le méthylcyclohexane (36) et sur le diméthyl-1,1 cyclohexane (37), H. GEISE a confirmé les travaux de mécanique moléculaire d'ALTONA et SUNDARALINGAM (38). Ces résultats et ceux de VAN KONINGSVELD (39) montrent qu'un substituant axial relativement encombrant (CH_3 ou COOH) a pour effet d'aplatir localement le cycle ce qui diminue l'axialité du substituant (34b) (cf. Fig. I,1).

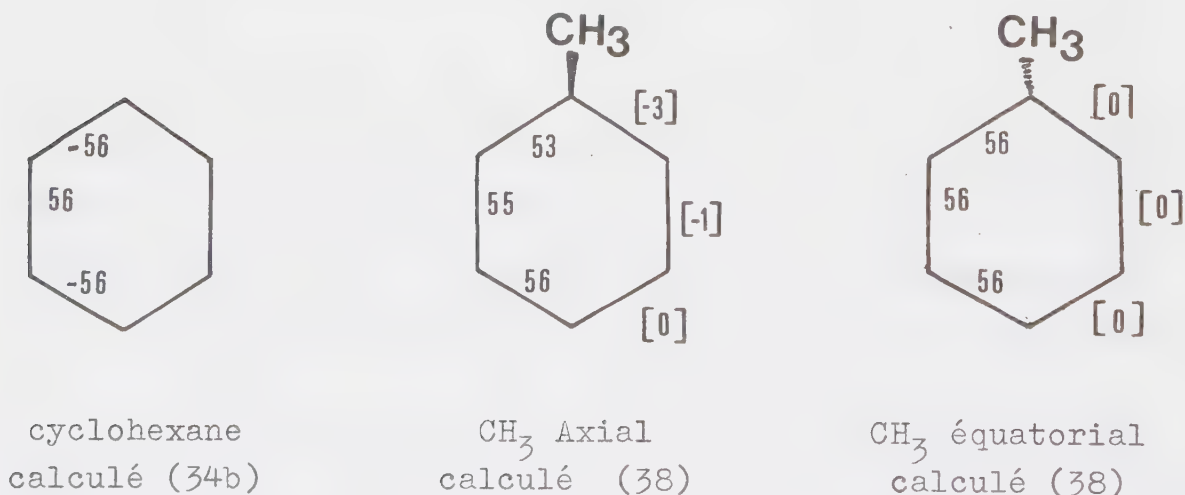


Figure I,1 : Influence d'un substituant méthyle sur les angles de torsion du cyclohexane ; entre parenthèses : différences par rapport au cyclohexane ($\Delta|\phi|$).

De même de nombreuses études cristallographiques montrent, qu'en dehors de son rôle d'ancre conformationnelle, le groupement t-butyle provoque des modifications géométriques du cyclohexane (angles de torsion et angles de valence)(40, 41, 42, 43) (Tableau I-3).

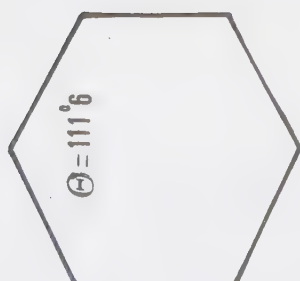
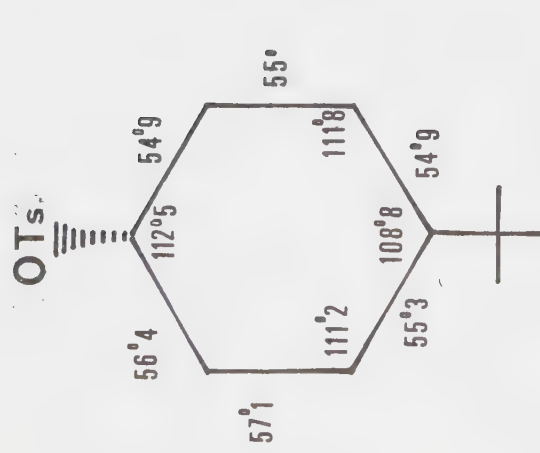
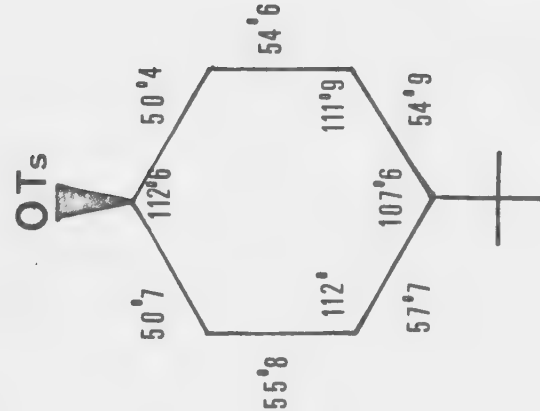
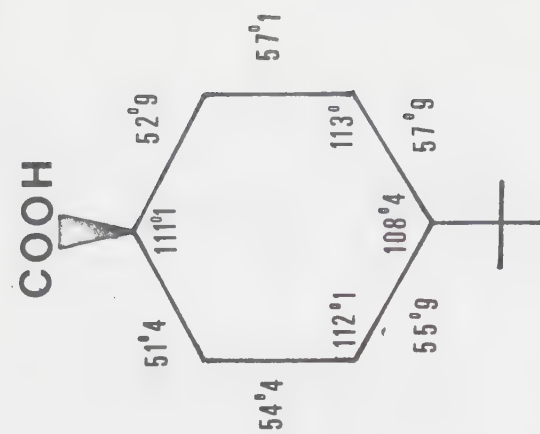
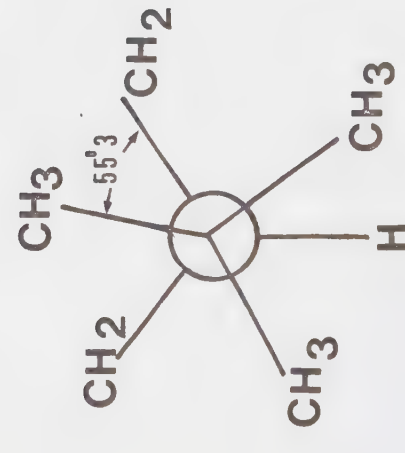
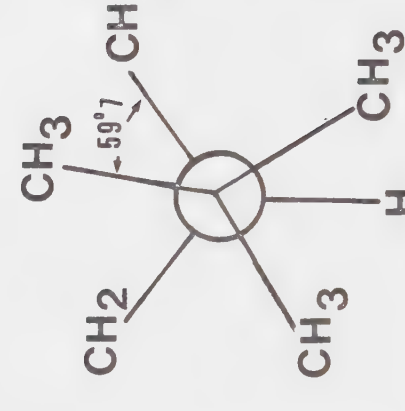
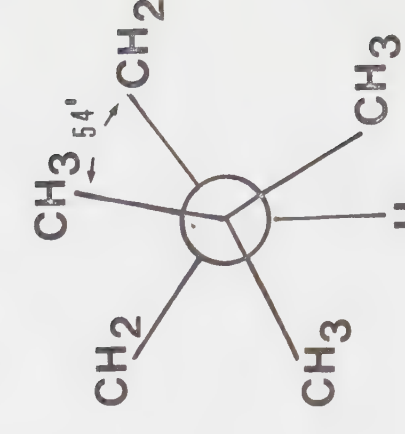
Dans ces conditions, il est nécessaire d'aller au delà du modèle statique d'unités structurales indépendantes dont la géométrie est transférable d'une molécule à l'autre. "A priori", on doit envisager que toute contrainte stérique nouvelle résultant d'un changement de substituant, entraîne un processus dynamique qui modifie la géométrie du substrat afin de minimiser l'énergie du système.

Pour des contraintes stériques modérées, ou pour certaines structures fortement contraintes mais symétriques (35b), il est possible d'analyser qualitativement ces processus, puis de prévoir leur intervention dans de nouvelles structures. Ainsi, qu'elle résulte soit d'interactions gauches entre deux substituants vicinaux (cf. paragraphe suivant) soit de l'accolement d'un cycle contraint, la variation d'un angle de torsion du cyclohexane est plus ou moins difficile suivant qu'elle conduit respectivement à un plissement ou un aplatissement du cycle (34b, 44, 45, 46)(fig. I,2)

Par contre, pour des molécules à très fortes contraintes stériques (47,48,49) les données géométriques sont encore peu nombreuses ou trop partielles, et les distorsions géométriques ou le passage à la forme flexible sont très difficilement prévisibles. Des calculs de mécanique moléculaire peuvent être envisagés (48), mais avec prudence, car faute de données expérimentales suffisamment nombreuses, la validité des fonctions potentielles de non liaison n'a pas été contrôlée pour de faibles distances.

Pour tenter de dégager un modèle qualitatif plus général, ou tout au moins pour disposer de nouvelles données expérimentales à confronter avec des calculs de mécanique moléculaire, l'analyse conformationnelle se doit d'être orientée, à présent, vers l'étude de molécules fortement contraintes.

Tableau I 3: Influence d'un groupement t-butyle sur les angles de liaison et de torsion du cyclohexane

 $\Theta = 111^{\circ}6'$ $\Phi = 54^{\circ}5'$				 [1°4]	 [1°6]	 [8°]
Déviations moyennes du groupement t-butyle						

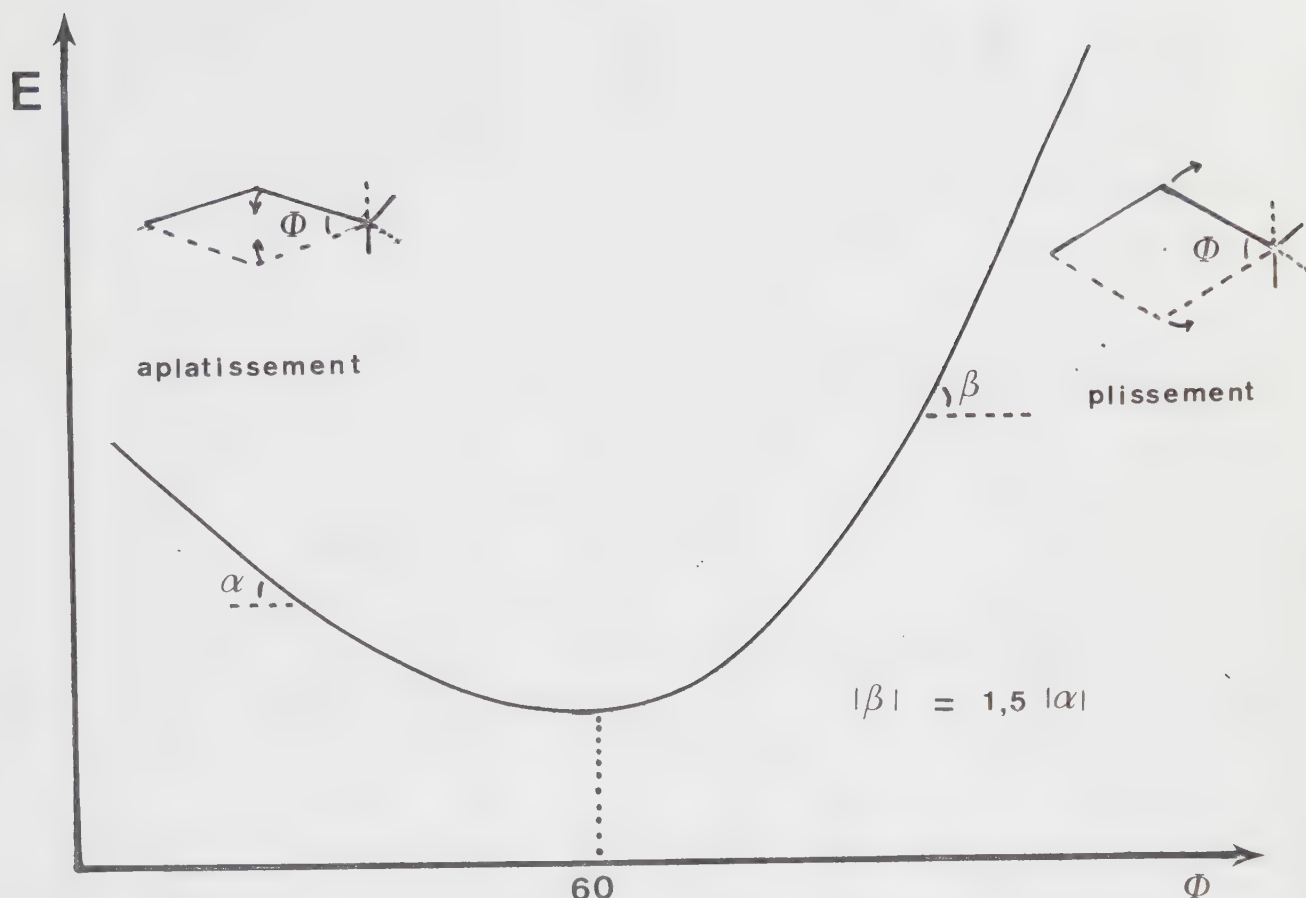


Figure I,2 : Variation énergétique associée à une variation d'angle de torsion.

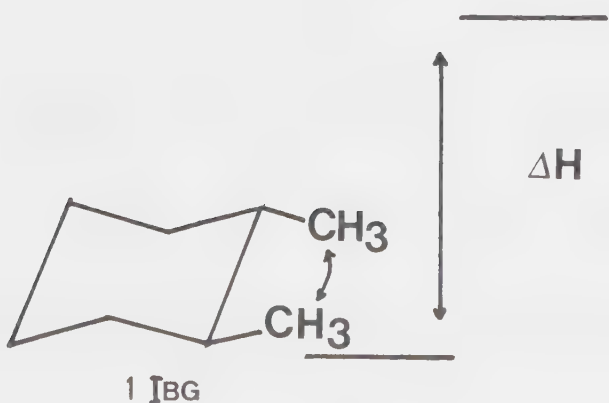
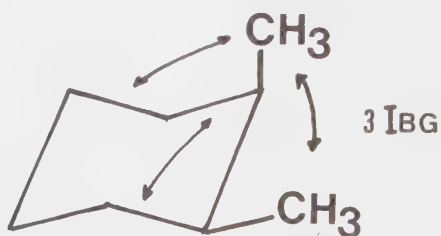
I-4. INTERACTIONS GAUCHES ENTRE SUBSTITUANTS VICINAUX

I-4.1 - Evolution du concept.

De l'étude de la stabilité des conformères du n.bu-
tane a été dégagée pour la première fois la notion d'interac-
tions gauches entre substituants vicinaux. Rapidement étendue
aux éthanes disubstitués-1,2, cette notion d'interaction sté-

rique a permis d'expliquer la plus grande stabilité des conformères anti* en série acyclique. Puisque l'hypothèse d'une forme chaise "classique" pour le cyclohexane impliquait des angles de torsion de 60° analogues à ceux des molécules acycliques, les interactions gauches entre substituants vicinaux en série cyclohexanique ont longtemps été considérées comme identiques à celles existant dans les molécules acycliques correspondantes. Ainsi, les différences d'enthalpie entre stéréoisomères ou entre conformères (méthylcyclohexane, diméthyl-1,2 cyclohexane cis et trans) ont été analysées par de simples bilans d'interactions "butane gauche" (50, 51).

$$I_{BG} = 0,9 \text{ kcal.mole}^{-1}$$

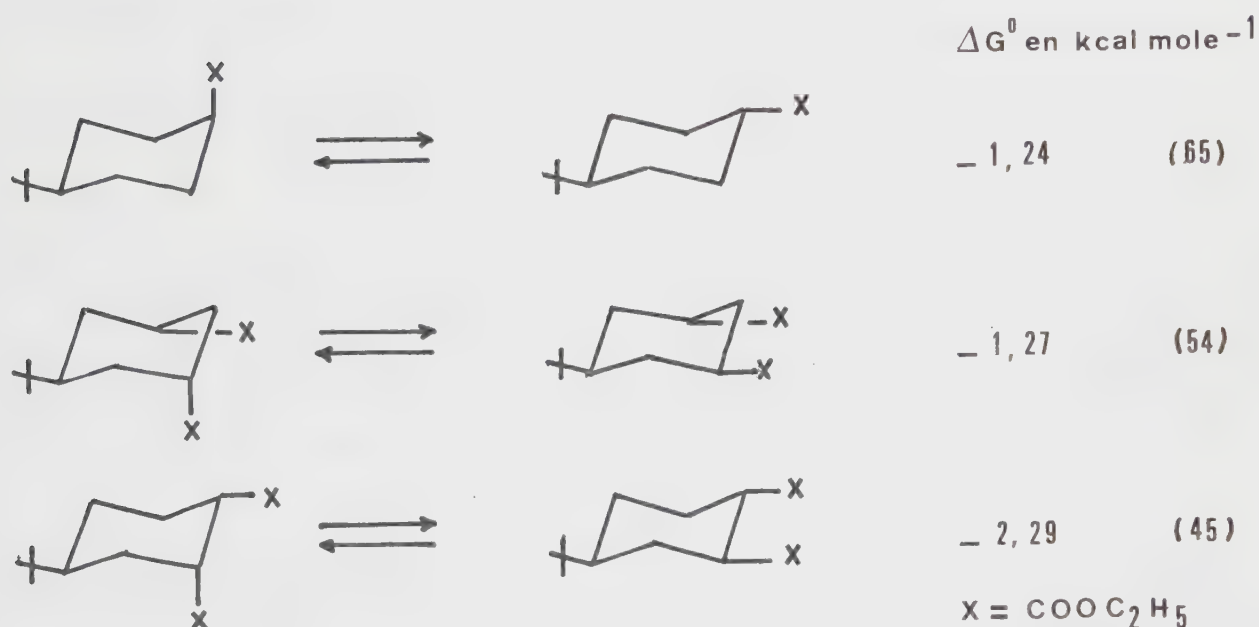


$$\Delta H \left\{ \begin{array}{l} \text{calculée} = 1,8 \text{ kcal. mole}^{-1} \\ \text{expérimentale} = 1,87 \text{ kcal. mole}^{-1} \end{array} \right.$$

Cependant, il était impossible d'expliquer, en terme d'interactions de type butane gauche, certaines données quantitatives associées à des mises en équilibre ou à des études de réactivités chimiques de cyclohexanesdisubstitués 1,2 (52, 53). En effet, si l'additivité des enthalpies libres

* Cependant pour des substituants peu encombrants (F, OR, CN) une interaction attractive de type VAN DER WAALS se manifeste, ce qui conduit à une plus grande stabilité des conformères gauches (49).

conformationnelles des substituants ou des interactions de type butane gauche permet une bonne évaluation des équilibres conformationnels dans des cyclohexanes disubstitués 1,3 (54, 55), pour les cyclohexanes portant des substituants vicinaux en situation gauche (Syn-clinal), les grandeurs thermodynamiques associées aux équilibres conformationnels montrent une grande différence avec un simple bilan des enthalpies libres conformationnelles de ces substituants.



Ce désaccord a conduit SICHER et TICHY à préciser que le modèle expérimental et le concept de déformation du cycle n'étaient pas compatibles avec l'hypothèse d'une égalité des interactions gauches (I) entre substituants vicinaux. En d'autres termes, celles-ci sont "a priori" dépendantes des positions relatives des substituants, et ne peuvent pas être assimilées à la différence d'énergie entre les conformères des éthanes disubstitués 1,2 correspondant.

I-4.2 - Interprétation des résultats

Si l'on considère les positions relatives de deux substituants X et Y portés par deux carbones voisins, trois types d'interactions peuvent être définis :

- une interaction axiale équatoriale (Iae) entre le substituant X axial et Y équatorial ;
- une interaction diéquatoriale (Iee) entre les substituants diéquatoriaux ;
- une interaction équatoriale-axiale (Iea) entre le substituant X équatorial et le substituant Y axial.

L'inégalité de ces interactions a été montrée pour le couple de substituants méthyle/hydroxyle par SICHER et TICHY (52). Ce résultat qui a permis d'interpréter les travaux d'ELIEL et al. (53) sur les vitesses d'oxydation de ces alcools, a été associé à l'inégalité des angles dièdres et à la possibilité de déformation des cycles (52).

Une étude systématique du phénomène a été ensuite développée par les mêmes auteurs avec divers couples de substituants portés par un cyclohexane* (56, 57), ils ont ainsi mis en évidence la généralité de la relation : $I_{ae} > I_{ee}$, cette inégalité est à rapprocher à celle des angles dièdres $\phi_{ae} < \phi_{ee}$ entre les substituants (Tableau I-4).

* Signalons d'autre part, les travaux des mêmes auteurs (58, 59) qui mettent en évidence un renforcement important de ces interactions gauches pour des angles dièdres de l'ordre de 0° - 10° (squelette bicyclo 2,2,2 octanique) et de 30° (twistane) ; ou encore à titre d'exemple pour le couple $\text{CH}_3 \dots \text{OH}$ (interaction I en kcal mole^{-1}) :

	0 - 10°	30°	60°
I	3,6	2,0	0,4

TABLEAU I-4

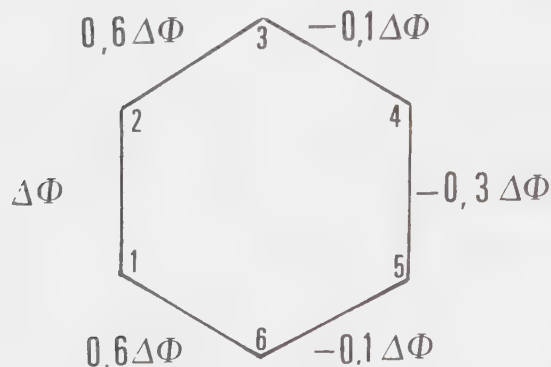
DIFFERENCES D'ENTHALPIE LIBRE ASSOCIEES AUX INTERACTIONS
GAUCHES ENTRE GROUPEMENTS VICINAUX EN SERIE CYCLOHEXANIQUE
(en kcal.mole⁻¹).

X	T°C	Me ^e X ^e	Me ^a X ^e	Me ^e X ^a	réf.
CN	76	0,0	0,05	0,0	(56)
OH	160	0,4	0,9	0,7	(52)
COOCH ₃	90	0,2	0,7	1,2	(56)
CO ₂ ⁻	180	0,9	1,3	2,5	(56)
	T°C	X ^e X ^e	X ^a X ^e		réf.
COOC ₂ H ₅	78,5	0,3	1,4		(45)

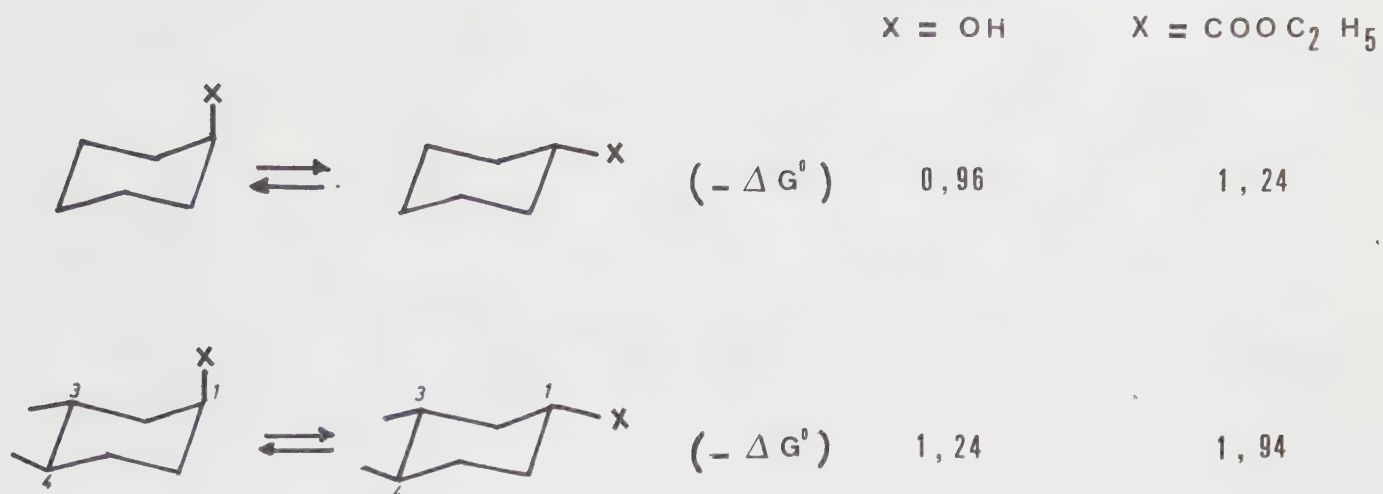
A la même époque, nous développons au laboratoire une étude comparative des interactions gauches entre substituants vicinaux pour les séries cyclohexanique et cyclohexénique (47, 60, 61, 62). En série cyclohexanique, les résultats obtenus confirmaient ceux de SICHER et al. Par contre, en série cyclohexénique (positions 4,5) l'égalité entre les interactions gauches (I_{ae} ~~≠~~ I_{ee}) confrontée à un renversement de l'inégalité des angles dièdres ($\phi_{ae} > \phi_{ee}$) n'était interprétable qu'en considérant l'intervention, à côté du facteur géométrique statique d'un facteur "dynamique". Celui-ci implique soit un plissement, soit un aplatissement du cycle permettant un éloignement des substituants vicinaux, donc une diminution des interactions de non-liaisons intervenant entre ceux-ci. Comme il a été évoqué au paragraphe précédent, pour une même variation de l'angle de torsion, le plissement est plus difficile que l'aplatissement, ce dernier étant la première étape d'évolution vers la forme flexible (cf. fig. I,2). L'éloignement de substituants diéquatoriaux, implique l'apla-

tissement du cycle, ce processus est donc relativement plus facile que l'éloignement de substituants vicinaux cis qui s'effectue au prix d'un plissement du cycle.

Des calculs de mécanique moléculaire (34b) ont montré l'évolution de la géométrie du cyclohexane quand il est soumis à de telles déformations, par exemple, une variation $\Delta\Phi$ de l'angle de torsion au niveau de la liaison C_1-C_2 provoque une variation de $-0,3\Delta\Phi$ de l'angle de torsion au niveau de la liaison "parallèle" C_4-C_5 .



Relativement modérée sur le plan géométrique, cette dernière perturbation a des conséquences non négligeables sur le plan des stabilités relatives des stéréoisomères, comme en témoigne la comparaison des enthalpies libres conformationnelles des groupements X avec les différences d'enthalpie libre entre les stéréoisomères 1r, 3t, 4c et 1r, 3c, 4t des diméthyl-3,4 X-1 cyclohexanes (60, 63).



Les écarts observés ($0,3 \text{ kcal mole}^{-1}$, pour $X=OH$, $0,7 \text{ kcal mole}^{-1}$ pour $X=COOC_2H_5$) s'interprètent par un renforcement de l'axialité du substituant X pour les stéréoisomères 1r, 3t, 4c ; une diminution de l'angle de torsion au niveau de la liaison C_3-C_4 est susceptible de provoquer cette modification géométrique.

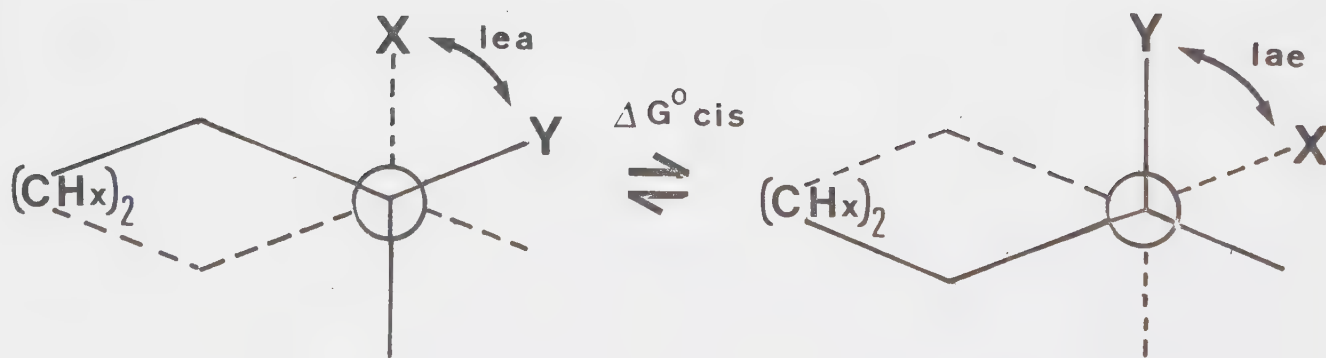
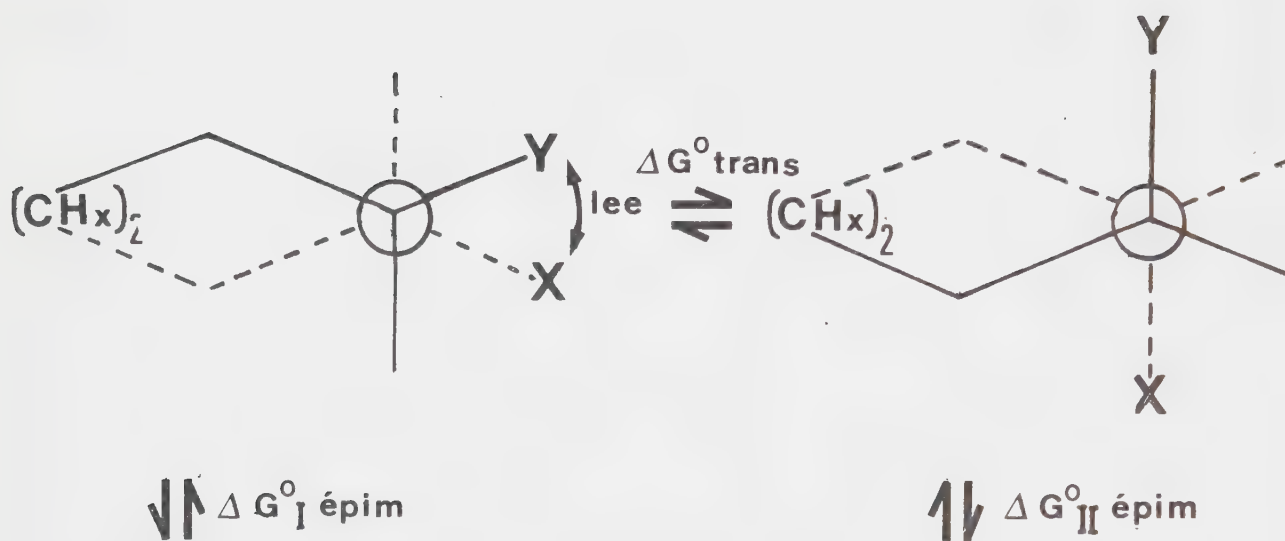
Dans ces conditions, les différences expérimentales évoquées ci-dessus, résultent très vraisemblablement de l'interaction gauche entre les groupements méthyles diéquatoriaux dont l'éloignement se fait au prix d'une diminution de l'angle de torsion au niveau de la liaison C_3-C_4 .

Avec ce nouvel exemple de transmission conformationnelle (34a), nous montrons les possibilités de prévisions du modèle "dynamique".

I-4,3 - Déterminations expérimentales (Tableau I-5)

Les interactions gauches sont des termes énergétiques déterminés dans le cadre des hypothèses de leur additivité aux enthalpies libres conformationnelles et de l'additivité

Tableau I,5 : Evaluation des termes énergétiques d'interactions gauches



$$\Delta G^{\circ} \text{trans} = \Delta G^{\circ}_x + \Delta G^{\circ}_y - \text{lee}$$

$$\Delta G^{\circ} \text{cis} = \Delta G^{\circ}_x - \Delta G^{\circ}_y + \text{lae} - \text{lea}$$

$$\Delta G^{\circ} \text{I épim} = \Delta G^{\circ}_x + \text{lee} - \text{lea}$$

$$\Delta G^{\circ} \text{II épim} = \Delta G^{\circ}_x - \text{lae}$$

de ces dernières entre elles. La validité de la dernière hypothèse qui a été montrée à l'occasion de travaux sur les cyclohexanes disubstitués 1,3 et 1,4 est limitée aux couples de substituants ne présentant pas d'interactions dipolaires réciproques importantes (54, 55).

La principale limite de ce traitement résulte de l'expression de ces interactions gauches en termes d'enthalpie libre. En toute rigueur, il serait très souhaitable de connaître séparément les contributions enthalpiques et entropiques correspondantes. Mais, pour les enthalpies libres conformationnelles des substituants, de telles données ne sont généralement pas disponibles (64). D'autre part, la précision sur les constantes d'équilibre, en particulier celle d'équilibres conformationnels, n'est pas suffisante pour que leurs variations thermiques soient bien précisées. Enfin, compte tenu de la complexité des molécules impliquées dans ces études, il n'est pas raisonnable d'envisager un calcul des termes vibrationnels des contributions entropiques. Tout au plus, il est tenu compte des termes entropiques triviaux associés à la symétrie et aux termes de mélange.

Dans ces conditions, les discussions sur les interactions gauches ne peuvent être envisagées pour l'instant qu'en terme d'enthalpie libre ; il est évident que les interprétations structurales portant sur des petites différences de l'ordre de 0,2 à 0,3 kcal mole⁻¹ sont relativement aléatoires, principalement lorsque un ou plusieurs substituants ne présentent pas une symétrie de révolution (groupement COOR par exemple). Une certaine façon de compenser cette lacune, est de montrer la généralité des résultats dans des séries de composés analogues et surtout de considérer principalement les variations des grandeurs thermodynamiques plutôt que leurs valeurs intrinsèques.

Enfin, compte tenu de ces limites, l'analyse en termes d'interactions gauches doit être considérée avec prudence. Elle constitue un moyen simple de discussion des données expérimentales dans une série homogène de composés. Cependant, elle ne peut pas être un moyen définitif de détermination de grandeurs structurales caractéristiques.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) H. SACHSE - Ber., 23, 1363 (1890)
H. SACHSE - Z. phys. chem., 10, 203 (1892)
- (2) E. MOHR - J. Prakt. Chem., (2) 38, 315 (1918).
- (3) D.H.R. BARTON - Experientia, 6, 316 (1950)
- (4) W. HÜCKEL - Ann. chem., 441, 1, (1925)
- (5) O. HASSEL - Tidsskrift for Kjemii Berguesen of metal-
lurgi, 3(5), 32 (1943)
Traduction anglaise dans topics in stereochemis-
try, N.L. ALLINGER et E.L. ELIEL (Eds, V6 p.11
(1971)).
- (6a) B.D. SAKSEMA - Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A, 12,
321 (1940)
b) K.W.F. KOHLRAUSCH et H. WITTEK - Z. phys. chem. (Franck-
furt an Main) B 48, 177 (1941).
- (7a) W.D. KUMLER - J. Amer. chem. Soc., 67, 1901 (1945)
b) W. SHOPPEE - J. Amer. chem. Soc., p. 1138 (1946)
- (8) C.W. BECKETT, K.S. PITZER et R. SPITZER - J. Amer. chem.
Soc., 69, 2488 (1947)
- (9) O. HASSEL and H. VIERWOLL - Acta chem. Scand., 1, 149(1947)
- (10a) M. MOUSSERON et R. GRANGER - Bull. Soc. Chim. France,
5, 1618 (1938)
b) A.S. KITA et W. FAUST - Ber., 64, 2878 (1931)
- (11) J. BOËSEKEN et W.J.F. de RIJCK van der GRACHT - Rec.
Trav. Chim., 56, 1203 (1937)
- (12) M.W. LISTER - J. Amer. chem. Soc., 63, 143 (1941)
- (13) C.W. BECKETT, W.K. FREEMAN et K.S. PITZER - J. Amer.
chem. Soc., 70, 4227 (1948)
- (14) D.H.R. BARTON, R.C. COOKSON, W. KLYNE et C.W. SHOPPEE -
Chem. Ind., 21 (1954)

- (15) A.I. KITAYGORODSKY - Tetrahedron, 9, 183 (1960)
A.I. KITAYGORODSKY - Tetrahedron, 14, 230, (1961)
- (16) M. DAVIS et O. HASSEL,- Acta chem. Scand., 18, 813 (1964)
- (17) R.A. WOHL - chimia, 18, 219 (1964)
- (18) V.A. ATKINSON - Acta chem. Scand., 15, 599 (1961)
- (19) L. PIERCE et R. NELSON - J. Amer. chem. Soc., 88, 216(1966)
- (20) L. PIERCE et J.F. BEECHER - J. Amer. chem. Soc., 88,
5406 (1966)
- (21) R. BUCOURT et D. HAINAUT - Bull. Soc. Chim. France,
p. 1366 (1965)
- (22) N.L. ALLINGER, M.A. MILLER, F.A. VAN CATLEDGE et
J.A. HIRSCH - J. Amer. chem. Soc., 83, 4345 (1967)
- (23) K. SAKASHITA - J. Chem. Soc. Japan, 77, 1094 (1956)
- (24a) O. BASTIANSEN et J. MARKALI - Acta chem. Scand, 6, 442(1952)
O. BASTIANSEN et J. MARKALI - Acta chem. Scand, 6, 875 (1952)
- b) J.L. KARLE, K. BRITTS et S. BRENNER - Acta Cryst., 17,
1506 (1969)
- (25) M.A. LASHEEN - Acta Cryst., 2, 593 (1952)
- (26) W.H. BARNES - Acta Cryst., 8, 227 (1955)
- (27) R.S. PASTERNAK - Acta Cryst., 4, 316 (1951)
H.D. ORLOFF - chem. rev., 54, 347 (1954)
R. RIEMSCHNEIDER - Angew. chem., 65, 543 (1953)
- (28) R. BUCOURT et D. HAINAUT - C.R. Acad. Sci. Paris, 258,
3305 (1964)
- (29) N.L. ALLINGER, J.A. HIRSCH, M.A. MILLER et I.J. TYMINSKI,-
J. Amer. chem. Soc., 90, 5773 (1968)
- (30) G. FAVINI, G. BUEMI et M. RAIMONDI - J. Mol. Struct.,
2, 137 (1968)
- (31) L.H. SCHARPEN, J.E. WOLLRAB et D.P. AMES - J. Chem. Phys.
49, 2368 (1968)
- (32) V.A. NAUMOV et V.M. BEZZUBOV - Zhur. Strukt. Khim., 8,
530 (1967)
- (33) CHIANG et S.H. BAUER - J. Amer. chem. Soc., 91, 1898(1969)

- (34a) R. BUCOURT - Conformational Analysis Scope and Present Limitations, G. CHIURDOGLU (Ed.), Academic Press, p. 59 (1971)
- b) R. BUCOURT - Topics in Stereochemistry, E.L. ELIEL et N.L. ALLINGER (Eds), JOHN WILLEY & Sons, vol. 8, p. 159 (1974)
- c) R. BUCOURT - Bull. Soc. Chim. France, p. 1262 (1963)
R. BUCOURT - Bull. Soc. Chim. France, p. 1983 (1962)
- (35a) C. SANDRIS et G. OURISSON - Bull. Soc. Chim. France, p. 1524 (1958)
- b) J. FOURNIER - Doctorat ès Sciences Physiques, Université de Provence, 1972
- (36) H.J. GEISE, H.R. BUYS et F.C. MIJLHOFF - J. Mol. Structure, 9, 447 (1971)
- (37) H.J. GEISE, F.C. MIJLHOFF et C. ALTONA - J. Mol. Structure, 13, 211 (1972)
- (38) C. ALTONA et M. SUNDARALINGAM - Tetrahedron 26, 925 (1970)
- (39) H. Van KONINGSVELD - Acta Cryst., 28, 1189 (1972)
- (40) M.D. BRICE, B.R. PENDOLD et W.T. ROBINSON - Aust. J. Chem., 25, 2117 (1972)
- (41a) P.L. JOHNSON, C.J. CHEER et J.P. SCHAEFER, V.J. JAMES et F.H. MOORE - Tetrahedron, 28, 2893 (1972)
- b) P.L. JOHNSON, J.P. SCHAEFER, V.J. JAMES et J.F. Mac CONNELL, Tetrahedron, 28, 2901 (1972)
- (42) R. PARTHASARATHY et J. OHRT, H.B. KAGAN et F.C. FINAUD - Tetrahedron, 28, 1529 (1972)
- (43) V. RHADDON et L.M. JACKMAN - Org. Mag. Resonance, 5, 333 (1973)
- (44) E.L. ELIEL - Stereochemistry of carbon compounds, 1^o édition, Mc GRAW HILL, New York, 1962, p. 163
- (45) J.P. AYCARD, H. BODOT et R. LAURICELLA - Bull. Soc. Chim. France, p. 3516 (1963)
- (46) J. KECHAYAN - Thèse spécialité (chimie organique), Marseille (1969)
- (47) H. KESSLER, V. GUSOWKI et M. HANAK - Tetrahedron Letters 45, 4665 (1968)
- (48a) W.K. SCHUBERT, J.F. SOOTHERN et L. SCHÄFER - J. Mol. Struct., 16, 403 (1973)
- b) P. KLABOE, J.J. LOPHE et K. LUNDE - Acta chem. Scand., 11, 1677 (1957)

- (48c) W.E. FITZGERALD et G.J. JANZ - J. Mol. Spectr., I,
49 (1957)
- (49) D.H. FABER et C. ALTONA - Acta Cryst., B 30, 449(1974)
- (50) J.E. KILPATRICK, H.G. WERNER, C.W. BECKETT, H.S. PITZER
et F.D. ROSSINI - J. Res. Natl. Bur. Std.,
39, 523 (1947)
- (51) E.J. PROSSEN, W.H. JOHNSON et F.D. ROSSINI - J. Res.
Natl. Bur. Std., 39, 173 (1947)
- (52) J. SICHER et M. TICHY - Coll. Czech. Chem. Commun.,
32, 3687 (1967)
- (53) E.L. ELIEL, S.H. SCHROETER, T.J. BRETT, F.J. BIROS,
J.C. RICHER - J. Amer. Chem. Soc., 88, 3327(1966)
- (54) B.J. ARMITAGE, G.W. KENNER et M.J.T. ROBINSON - Tetra-
hedron, 20, 723 (1964)
- (55) B.J. ARMITAGE, G.W. KENNER et M.J.T. ROBINSON - Tetra-
hedron, 20, 747 (1964)
- (56) M. TICHY et J. SICHER, - Coll. Czech. Chem. Commun.,
33, 68 (1968)
- (57) M. TICHY et S. VASIČKOVÁ, S.V. ARAKELIAN et J. SICHER -
Coll. Czech. Chem. Commun., 35, 1522 (1970)
- (58) A. ORAHOVATS, M. TICHY et J. SICHER - Coll. Czech.
Chem. Commun., 35, 838 (1970)
- (59) M. TICHY et L. KNIEZO - Coll. Czech. Chem. Commun., 38,
1537 (1973)
- (60) R. LAURICELLA - Thèse Spécialité (chimie organique)
Marseille, 1967.
- (61) J.P. AYCARD - Thèse Spécialité (chimie organique)
Marseille, 1969.
- (62) J.P. AYCARD, H. BODOT, R. GARNIER, R. LAURICELLA et
G. POUZARD - Org. Magn. Resonance, 2, 7(1970)
- (63) R. GRANGER, J.P. CHAPAT, F. SIMON, J.P. GIRARD et
Y. ROBBE - C. R. Acad. Sci. Paris, 272,
1525 (1971)
- (64) J. REISSE - in conformational analysis Scope and pre-
sent limitations, G. GHIORDOGLU (Ed.), Academic
press, p. 219, 1971
- (65) N.L. ALLINGER et L.A. FREIBERG - J. Org. Chem., 31,
894, 1966.

C H A P I T R E I I

OBJECTIFS E T METHODES

II-1. DU CHOIX DES STRUCTURES

- II-1,1 - Choix des substrats
- II-1,2 - Choix des substituants

II-2. METHODES PHYSIQUES

- II-2,1 - Etude des spectres à basse température
- II-2,2 - Déplacements chimiques des protons
- II-2,3 - Constantes de couplage.

II-3. MISES EN EQUILIBRE

II-4. SYNTHESSES

II-5. CLASSEMENT DES COMPOSES ETUDIES

II-1. DU CHOIX DES STRUCTURES

Dans le chapitre précédent, nous avons rapidement évoqué l'évolution des concepts de l'analyse conformationnelle. Parmi les différents problèmes qui se posent actuellement, l'étude des structures fortement contraintes est sans doute l'un des plus importants pour une interprétation plus générale des données structurales notamment en ce qui concerne ses rapports avec la réactivité.

En effet, qualitativement, cette étude devrait mettre en évidence les limites des interprétations envisagées à partir des molécules faiblement ou moyennement contraintes. De plus, d'un point de vue quantitatif nous devrions obtenir des données expérimentales nouvelles susceptibles d'améliorer les modèles actuellement utilisés en mécanique moléculaire. Les contraintes stériques peuvent être de différentes natures : architectures de structures polycycliques ; interactions entre substituants disposés sur des substrats acycliques (par exemple molécules du type $R_3C - CH_x - CH_x - CR'_3$) (1, 2, 3), aromatiques (exemple en position péri sur le naphthalène) ou des substrats cyclaniques (substituants syn 1,3 sur le cyclohexane (4, 5, 6) ou sur les décalines (7)).

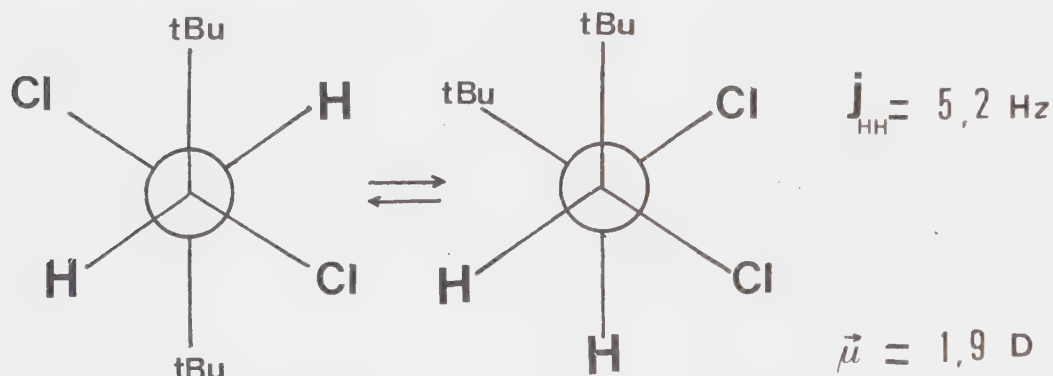
Notre choix portera sur des molécules cyclohexaniques et cyclohexéniques présentant des interactions gauches entre substituants vicinaux.

II-1,1 - Choix des substrats

En série acyclique, de nombreux résultats originaux ont été obtenus lors de l'étude de structures contraintes (8, 9, 10).

Ainsi KINGSBURY (11) a montré pour le t-Bu-CHCl-CHCl-t-Bu érythro que le conformère à groupements t-butyle gauches

est appréciablement peuplé à température ambiante. Ce résultat illustre particulièrement bien les limites de l'hypothèse de l'additivité des interactions gauches en série acyclique.



Cependant, les substrats acycliques se prêtent difficilement à une étude exhaustive des interactions gauches ; en effet, le nombre important de conformères susceptibles d'exister rend très complexe l'analyse conformationnelle de ces composés.

Notre choix s'est donc orienté vers l'étude des molécules cycliques contraintes et plus particulièrement, vers l'étude de cycles à six chaînons portant des substituants vicinaux. En effet, en série cyclohexanique l'importance des travaux effectués jusqu'ici nous permet d'avoir de bonnes connaissances structurales et énergétiques, tant sur le squelette que sur les interactions gauches entre substituants faiblement encombrants (cf. Chap. I p. 21). De plus, la profonde analogie existant entre les squelettes cyclohexaniques, cyclohexéniques et cyclohexanoniques (ces derniers étant actuellement étudiés au laboratoire) devrait permettre d'effectuer une comparaison fructueuse des résultats obtenus, facilitant par la suite la compréhension générale du phénomène.

Enfin, l'étude de molécules cyclohexéniques à contraintes stériques progressives devrait permettre d'obtenir

des données expérimentales nouvelles, tant sur le plan de la réactivité que sur la connaissance de leurs équilibres conformationnels.

II-1,2 - Choix des substituants

Des interactions stériques importantes entre groupements vicinaux se manifestent si au moins un des substituants du cycle est encombrant. Cependant, les groupements utilisés doivent répondre à certains impératifs structuraux et chimiques, de façon à faciliter l'analyse théorique et pratique des résultats.

En particulier, pour éviter d'ajouter au problème des équilibres conformationnels des cycles, ceux d'isomères de rotation exocyclique, il est nécessaire d'utiliser dans la mesure du possible, des substituants ayant une symétrie de révolution. En effet, l'existence d'une isomérisation exocyclique impliquerait une estimation des équilibres conformationnels correspondants pour calculer les termes entropiques de mélange.

Le groupement t-butyle répond à ces impératifs et présente des avantages pour l'étude RMN (singulet à champ fort). De plus, s'il est admis que les modifications géométriques engendrées par la présence d'un groupement t-butyle équatorial ne modifient pas les propriétés thermodynamiques des autres substituants (12), quelques données de la littérature montrent que l'existence d'interactions gauches entre un groupement t-Butyle et un groupement vicinal conduit à des résultats originaux, tout à fait imprévisibles dans l'état actuel des concepts de l'analyse conformationnelle.

Ainsi, dans les t-butyl-2 cyclohexanols PASTO et RAO (13) ont montré que l'isomère transdiéquatorial est moins stable que l'isomère cis. De même, STOLOW et al. (14, 15) ont montré que l'existence d'interactions gauches t-Bu... OH provoquait une hétérogénéité conformationnelle* importante

* c'est-à-dire la présence de deux ou plusieurs conformères en quantité appréciable.

dans les t-Bu-3 hydroxy-4 cyclohexanone et t-Bu-2 hydroxy-4 méthyl-5 cyclohexanol. Enfin, l'étude de la réactivité du t-Butyl-3 cyclohexène et de ses produits d'addition par RICHER et al. (16, 17), ainsi que les mises en équilibres effectuées par BERTI (18) et nous-mêmes (19) sur des dérivés trisubstitués présentant des interactions vicinales t-Bu ... X, ont montré l'influence de ces interactions sur la stéréosélectivité des réactions et sur la stabilité des différents isomères.

Une autre contingence associée à la détermination des interactions gauches est la possibilité d'épimérisation des stéréoisomères (cf. paragraphe suivant sur les mises en équilibres). Parmi les substituants susceptibles de se prêter à cette évolution, seul le groupement cyano présente les propriétés de symétrie requises. Cependant, afin de montrer la généralité des résultats, il est nécessaire d'effectuer une étude comparative des interactions gauches t-Bu ... X avec d'autres substituants épimérisables. Aussi, nous utiliserons le groupement méthoxycarbonyle (COOCH_3) dont les enthalpies libres conformationnelles ΔG_X° sont bien connues, tant en série cyclohexanique que cyclohexénique. Mais, compte tenu des difficultés d'étude de l'isomérisation de rotation associée à ce groupement (20), les conclusions obtenues pour les interactions gauches t-Bu ... COOCH_3 sont beaucoup plus qualitatives.

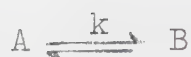
II-2. METHODES PHYSIQUES

Parmi les techniques utilisées pour déterminer les équilibres conformationnels, seule la résonance magnétique nucléaire est susceptible de donner des informations satisfaisantes et assez aisément accessibles. En effet, "a priori" nos molécules ne comportent pas de motifs structuraux dont les vibrations soient sensibles à la conformation; ainsi, il n'apparaît pas de dédoublement conformationnel de la bande d'absorption ν_{CN} , ce vibreur ne se "mélangeant" pas appréciablement aux autres vibreurs de la molécule. Seule une

étude vibrationnelle très élaborée permettrait peut être une étude conformationnelle satisfaisante. Quoique plus difficilement accessible au chimiste organicien, la diffraction électronique pourrait constituer une technique intéressante ; toutefois, il a été montré récemment à propos de l'étude du di-*t*-Butyl-1,4 cyclohexane *cis* (21), les limites de cette technique pour des molécules ne comportant pas d'atomes lourds et lorsque les structures des conformères sont difficilement prévisibles "a priori".

L'analyse des spectres de RMN permet de déterminer un maximum de paramètres directement liés à la structure de la molécule (constantes de couplage) et aux populations des différents conformères existants dans le milieu (surfaces de bandes). Cependant, en série cyclohexanique et cyclohexénique, la complexité du système de spins rend le plus souvent les spectres inexploitable (faibles différences de déplacement chimique, nombreux couplages). Aussi, afin d'accéder aux différents paramètres nécessaires à une analyse conformationnelle, il est indispensable de synthétiser des molécules spécifiquement deutériées. En particulier, la méthode de synthèse utilisée (cf. Chap. suivant), nous a permis d'obtenir des systèmes à trois spins (ABX, AMX) facilement exploitables lorsque le deutérium est irradié, et conduisant à un nombre d'informations suffisant sur la structure et les populations des conformères.

Pour une molécule présentant un équilibre conformationnel, la vitesse d'échange entre conformères est généralement grande par rapport à la transition observée entre des états de spin différents ; dans ces conditions, les valeurs expérimentales des déplacements chimiques, des constantes de couplage et des largeurs de bandes (contributions dues aux couplages) sont alors des valeurs moyennes des paramètres spécifiques de chaque conformère pondérés par leur fraction molaire .



$$P = x_A P_A + x_B P_B$$

$$x_A + x_B = 1$$

$$k = \frac{(A)}{(B)} = \frac{x_A}{x_B} = \frac{P_A - P}{P - P_B}$$

$$\left. \begin{array}{l} G_A = G_A^\circ + RT \ln (A) \\ G_B = G_B^\circ + RT \ln (B) \end{array} \right\} \xrightarrow{\text{à l'équilibre}} \begin{array}{l} \Delta G^\circ = G_A^\circ - G_B^\circ = \\ -RT \ln \frac{(A)}{(B)} = -RT \ln K \\ \Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ \end{array}$$

Pour déterminer la valeur de la constante d'équilibre, il est donc nécessaire soit d'évaluer les populations des différents conformères en ralentissant la vitesse d'échange, soit de se référer à des molécules rigides analogues ou lorsque cela est impossible à des modèles géométriques convenables.

II-2,1 - Etude des spectres à basse température

La vitesse d'échange entre conformères dépendant des hauteurs des barrières entre ceux-ci et de la température, il est possible de réduire cette vitesse par abaissement de la température. Dans les conditions d'échange lent (dans l'échelle de temps de la RMN) le spectre observé représente la "superposition" des spectres de chaque conformère. Ces conditions d'étude sont "a priori" satisfaisantes, car elles permettent d'obtenir directement la population des conformères par la mesure des aires des signaux et également de déterminer les paramètres spécifiques de chaque conformère. Cependant, elles présentent plusieurs difficultés qui limitent leurs possibilités d'utilisation. En effet, étant donnée la fréquence de résonance habituellement utilisée (100 MHz), et les différences de déplacement chimique pour un même noyau entre deux situations conformationnelles différentes ($\Delta\delta \neq 0,5$), les

températures requises pour effectuer ces études sont de l'ordre de -100°C , pour les dérivés du cyclohexane (22) (barrière d'inversion $\approx 10,5 \text{ kcal mole}^{-1}$) et de -150 à -170°C pour ceux du cyclohexène (23) (barrière de l'ordre de 6 kcal mole^{-1} , cf. annexe I à la fin de ce travail).

Diverses tentatives sur les composés cyclohexéniques étudiés n'ont pas abouti à cause de la cristallisation des composés (vers -50°C). Cependant, l'utilisation de très faibles concentrations de composé, et de techniques d'accumulations de spectres (en particulier utilisation de la RMN par impulsion) devrait permettre de résoudre le problème. Néanmoins, la complexité des spectres expérimentaux (24 raies au moins pour deux spectres ABX superposés) ne laisse pas espérer une étude exhaustive pour toutes les molécules.

Dans ces conditions, nous devons nous contenter d'utiliser les valeurs moyennes expérimentales des paramètres RMN pour apprécier les populations des différents conformères. Ceci implique une évaluation des paramètres spécifiques de chaque conformère. En série cyclohexanique, il est aisément fait appel à des molécules modèles à conformation bloquée, en série cyclohexénique, nos résultats montreront les difficultés de réaliser un tel blocage conformationnel. Dans cette dernière série, l'évaluation des paramètres spécifiques sera faite à partir de molécules dites de "référence" dont les équilibres conformationnels peuvent être déterminés.

II-2,2 - Déplacements chimiques des protons

Les déplacements chimiques dépendent effectivement de la conformation, mais également, (et de façon appréciable) des conditions de milieu (solvant, concentration, température). Ainsi, par une étude de cyclohexanes monosubstitués ($\text{X}=\text{CN}$, Cl) dans des conditions d'échanges lents, et par comparaison avec leurs homologues t-Butylés en position 4, JENSEN et BECK (24) ont mis en évidence les erreurs qu'entraînait l'utilisation de la méthode d'ELIEL (25), et la difficulté de séparer les

effets conformationnels des effets de milieu sur les déplacements chimiques. D'autre part, CAMPBELL et WOLFE (26) ont montré que l'utilisation des déplacements chimiques de molécules t-butylées en position 4, comme grandeur de référence pouvaient conduire à des résultats erronés, ces grandeurs étant très sensibles à des modifications géométriques (cf. Chap. I p. 16).

Cependant, l'utilisation de ce paramètre est d'un grand intérêt qualitatif pour l'identification des signaux, ce qui peut entraîner dans certains cas le choix du signe de ΔG° (27). Ainsi, en dehors de l'inégalité $\delta H_{eq} > \delta H_{ax}$ bien connue en série cyclohexanique, mais qu'il convient de préciser dans les autres séries, un des moyens d'évaluation des valeurs des déplacements chimiques (ou de leurs différences) est l'utilisation de l'analyse empirique de l'effet d'anisotropie diamagnétique des substituants (28)(fig. II,1.)

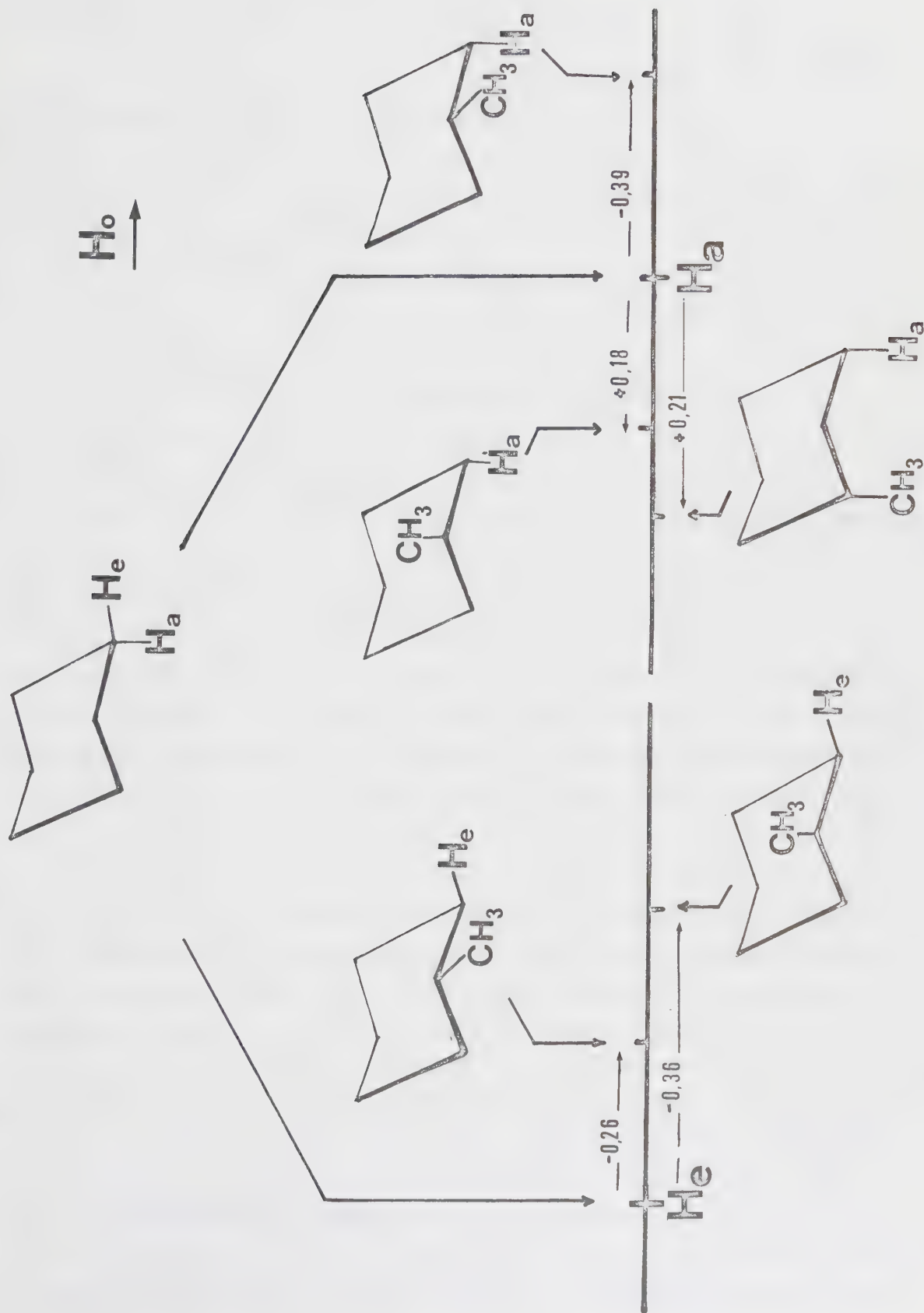
II-2,3 - Constantes de couplage

Parmi les paramètres RMN utilisés pour déterminer les équilibres conformationnels, les constantes de couplage vicinales (3J) et à longue distance (4J , ...) occupent une position prépondérante. En effet, pratiquement indépendantes du solvant et de la température (29, 30), les constantes de couplage sont spécifiquement reliées aux changements conformationnels. De plus, les relations directes existant entre ces grandeurs et la géométrie de la molécule en font un outil de choix pour l'étude des structures contraintes.

Pour les études qui utilisent des valeurs expérimentales moyennes de ces constantes, il est nécessaire, pour déterminer la constante d'équilibre, de faire des hypothèses sur les constantes spécifiques des conformères (27, 31, 32). Ainsi il est habituel de transférer directement les valeurs des constantes de couplage de molécules modèles à conformations bloquées (33), dans les différents conformères d'une molécule en équilibre conformationnel. Lors de ces transferts, des termes

FigII 1: Effet d'anisotropie d'un groupement méthyle (variation de déplacement

chimique δ)

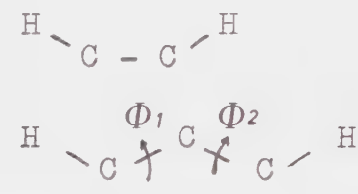


correctifs doivent être envisagés afin de tenir compte des différences géométriques (relation de type KARPLUS) entre les molécules modèles et les molécules étudiées, et également des différences de substitution (variation de J avec l'électronégativité des substituants).

Suite aux calculs de KARPLUS sur le couplage $^3J_{HH}$ pour le motif structural $H-C-C-H$ (34), il a été considéré en première approximation que les constantes de couplage J étaient essentiellement déterminées par les valeurs des angles dièdres entre les liaisons CH du motif structural ce qui conduit à des relations du type :

$$^3J_{HH} = A \cos^2 \phi + B \cos \phi + C$$

$$^4J_{HH} = \cos^2 \phi_1 + \cos^2 \phi_2 - 0,8 \text{ Hz}$$



Confrontée à l'expérience, cette première relation s'est révélée satisfaisante dans de nombreux cas à condition toutefois d'adapter empiriquement les coefficients A aux structures utilisées (les coefficients B et C ont toujours des valeurs faibles ($\neq 0$) (35). Ainsi, les valeurs des trois constantes de couplage vicinales du cyclohexane s'accordent très bien avec une relation de KARPLUS où $A = 13,1$, B et C = 0 (33).

Un autre point de vue sur les dépendances structurales des constantes de couplage vicinales, est la considération pour une géométrie donnée, des variations des constantes de couplage avec l'électronégativité des substituants (26, 36) ce qui a été montré tant à partir de données expérimentales (36, 37) que de calculs "a priori" (38, 39). Ainsi, pour les cyclohexanes monosubstitués, l'augmentation d'électronégativité des substituants entraîne une diminution des constantes $^3J_{aa}$ et $^3J_{ae}$ (substituant axial) et une augmentation des constantes $^3J_{ee}$ et $^3J_{ae}$ lorsque le substituant est équatorial. Ainsi, pour les substituants H, CH_3 , OH et F, il est prévu par les calculs une variation linéaire des constantes de couplage en

fonction de l'électronégativité (38) (fig. II,2).

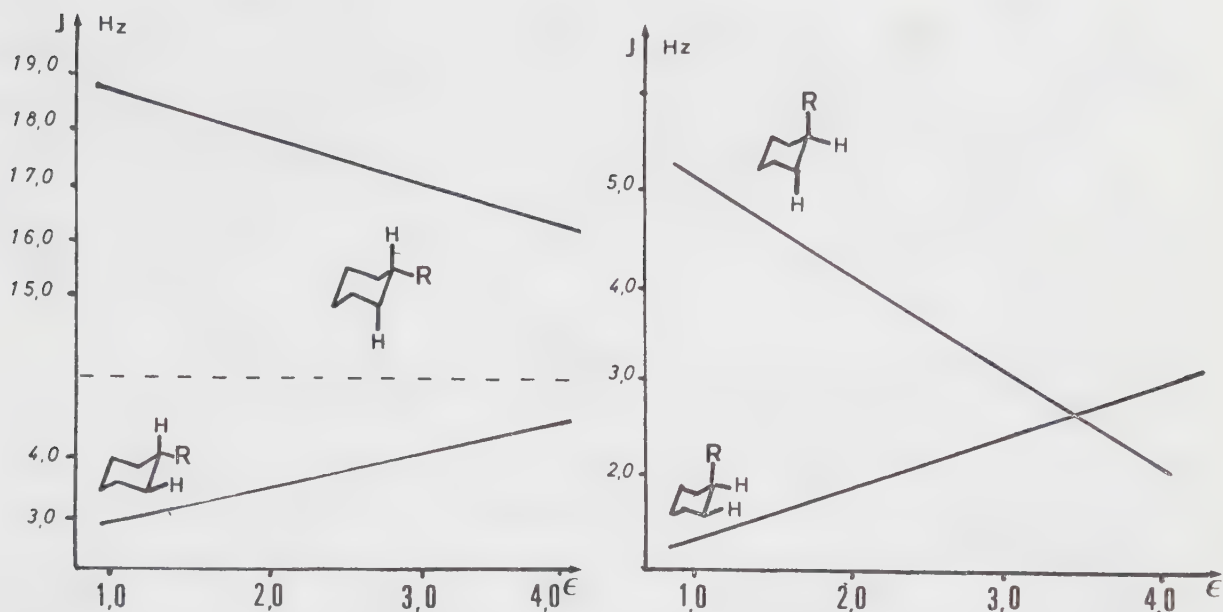


fig II 2: Variation de $3J_{HH}$ en fonction de l'électronégativité d'après (38)

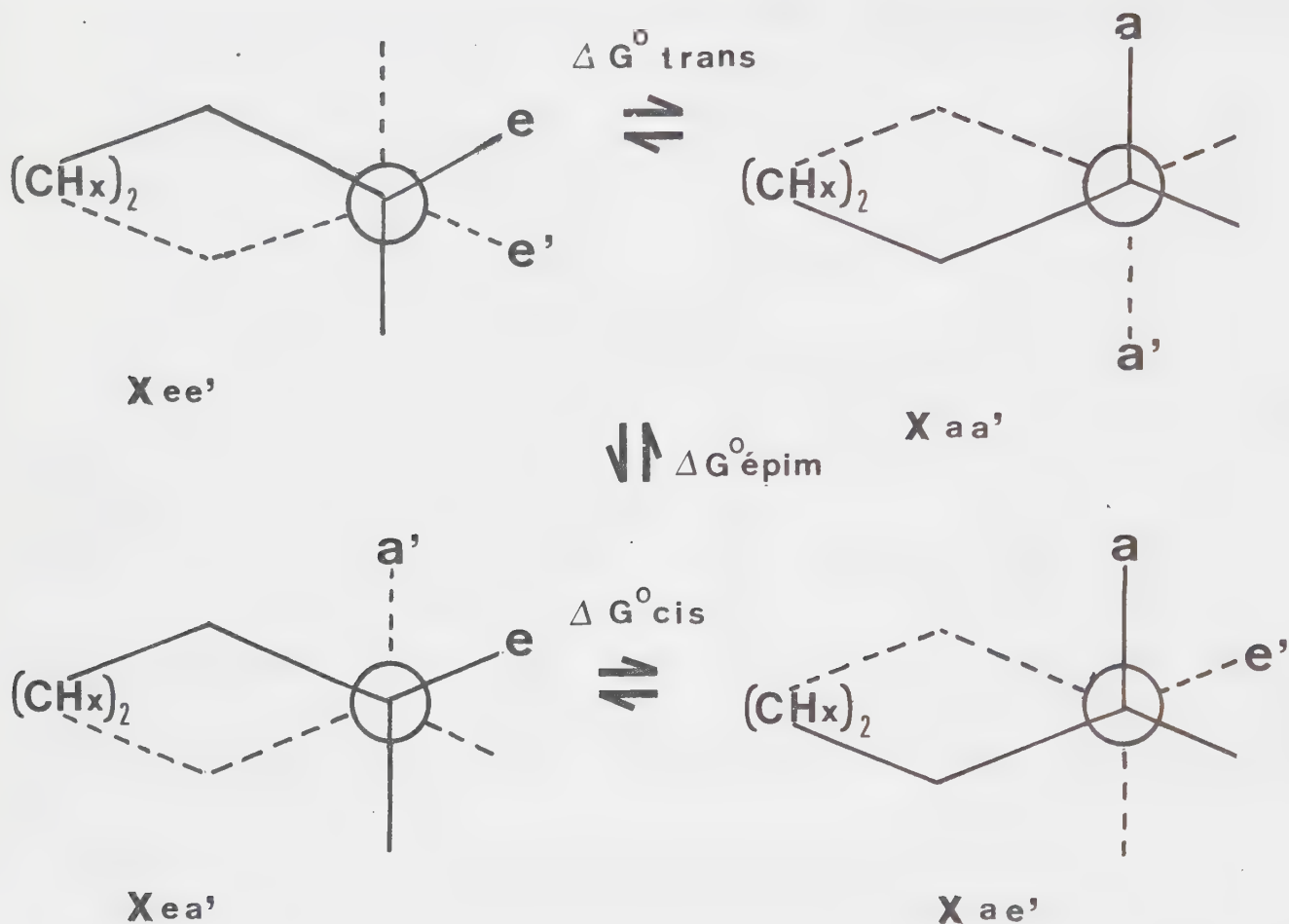
Cette dernière approche (effet d'électronégativité des substituants) met en évidence les limites d'utilisation de la relation de KARPLUS. En effet, pour un substituant fortement électronégatif, il apparaît une nette distinction entre les deux constantes de couplage $^3J_{ae}$ qui ne peut pas être prise en compte par la seule variation des angles dièdres. (d'après les valeurs calculées une augmentation d'électronégativité d'une unité conduit à un ΔJ de 1,5 Hz environ).

Dans ces conditions, ces deux approches ne peuvent être envisagées que pour justifier du sens de variation de constantes de couplage du même type. En particulier, ces limites renforcent la nécessité d'une approche empirique de l'estimation des constantes de couplage spécifiques à partir de molécules modèles de référence.

II-3. MISES EN EQUILIBRE.

Comme il a été montré dans le chapitre précédent,

Tableau II 1: Détermination des ΔG^0 entre conformères



$$\Delta G^0_{\text{épim}} = -RT \ln K_{\text{épim}}$$

$$K_{\text{épim}} = \frac{[T]}{[C]}$$

$$\Delta S^0_{\text{mél}} = -R \left(\sum_{ij} X_{ij} \ln X_{ij} \right)$$

$$\Delta S^0_{\text{sym}} = -R \ln \sigma$$

$$(\Delta G^0_{\text{épim}})^* = \Delta G^0_{\text{épim}} + T \Delta S^0_{\text{mél}} + T \Delta S^0_{\text{sym}}$$

$$G^0_{ae'} - G^0_{ee'} = (\Delta G^0_{\text{épim}})^* + X_{aa'} \Delta G^0_{\text{trans}} - X_{ea'} \Delta G^0_{\text{cis}} = -\Delta G^0_X + I_{ae'} - I_{ee'}$$

*valeur corrigée

un bilan complet des interactions gauches implique la détermination des équilibres conformationnels de chaque stéréoisomère , et de leur différence d'enthalpie libre. A partir de ces données expérimentales, la détermination des différences d'enthalpie libre entre deux conformères appartenant à des stéréoisomères différents (ΔG°_I et ΔG°_{II} du Tableau I-5, Chap. I) nécessite une analyse tenant compte des différences d'entropie triviales (mélange et symétrie) suivant la procédure du Tableau II-1).

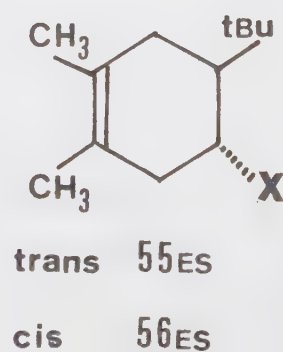
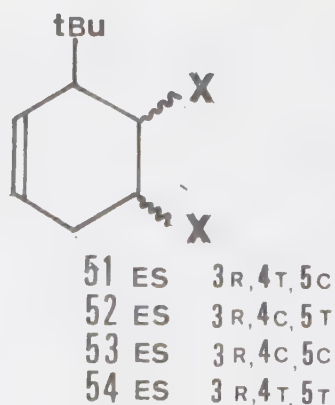
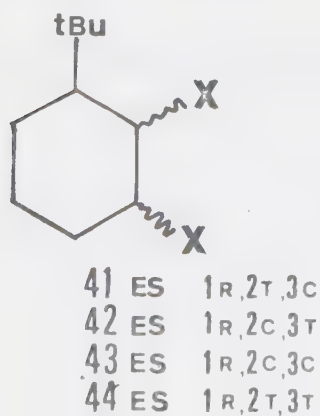
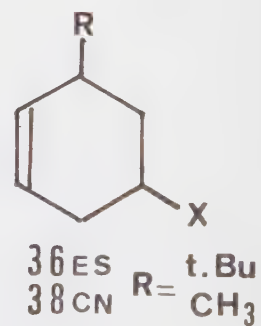
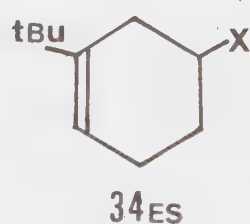
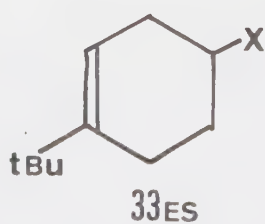
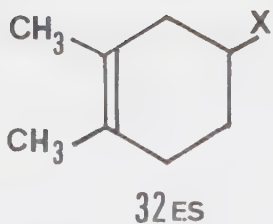
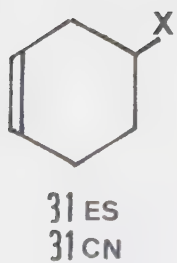
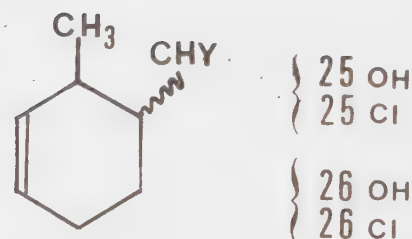
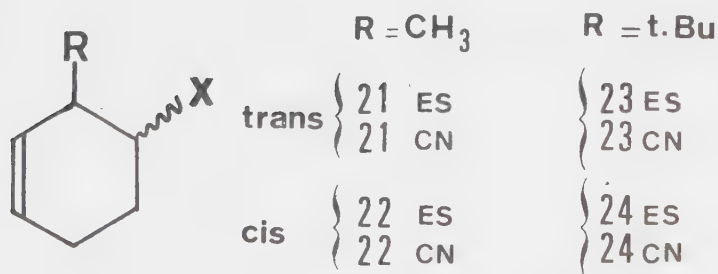
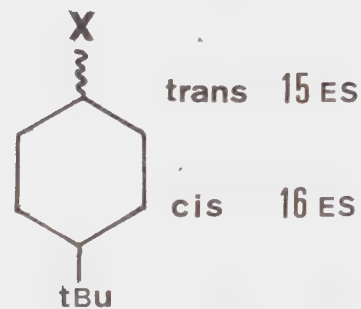
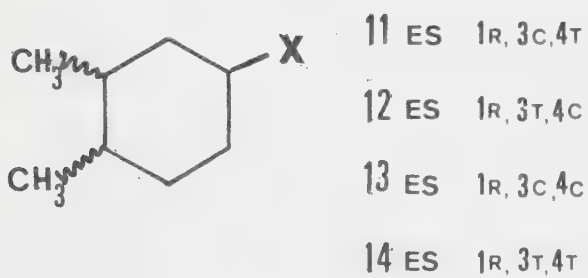
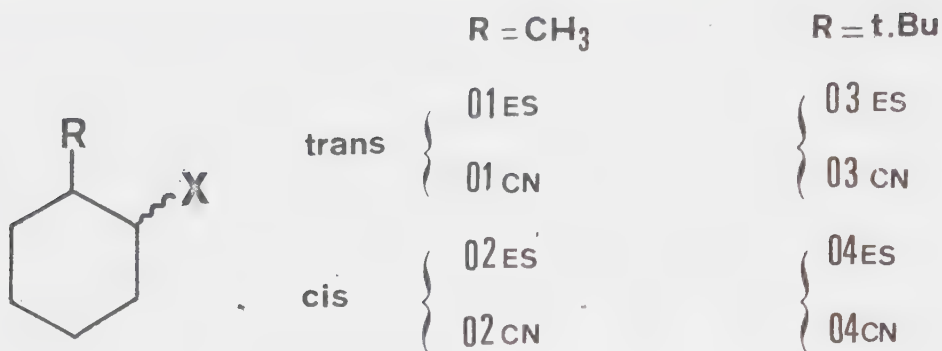
La principale difficulté de cette procédure est due aux différences des conditions expérimentales. Alors que les équilibres conformationnels sont déterminés dans des solvants aprotiques de faible constante diélectrique, les conditions expérimentales des mises en équilibre chimique sont imposées (solvant, catalyseur, température). Cependant cette variation des conditions expérimentales ne conduit à des erreurs importantes que pour des molécules présentant des différences d'interactions électrostatiques appréciables entre les deux conformères.

II-4. SYNTHÈSES

Les choix évoqués au début de ce chapitre se trouvent en harmonie avec les possibilités de synthèse . En effet, l'addition diénique de DIELS-ALDER, genèse de cycles à six carbones, permet d'obtenir directement par des opérations simples, les dérivés cyclohexéniques puis leurs homologues cyclohexaniques. D'autre part la méthode générale de synthèse des diènes deutériés en position spécifique (40) a été déjà longuement exploitée .

Enfin, la bonne connaissance théorique (41, 42) et expérimentale (43, 44, 45) de la réaction de DIELS-ALDER a montré les possibilités d'influer sur la régiosélectivité et la stéréospecificité par de simples modifications des conditions expérimentales (46). En particulier, INUKAI et KOJIMA (47) ont montré lors de l'étude de la condensation diénique

Tableau II, 2 : Classement des composés



du pentadiène-1,3 et de l'acrylate de méthyle, que l'utilisation de catalyseurs acides de LEWIS tels AlCl_3 , permettait d'obtenir presque exclusivement (96 %) les cyclohexènes 3,4 disubstitués avec une stéréosélectivité de 90 % en faveur de l'isomère cis. Ceci met en évidence les possibilités d'obtention préférentielle des stéréoisomères thermodynamiquement les moins stables, qui peuvent ensuite être isomérisés pour obtenir les autres stéréoisomères en proportions appréciables.

II-5. CLASSEMENT DES COMPOSÉS ETUDIÉS - (cf. Tableau II-2)

Les composés étudiés qui ont été synthétisés avec et sans deutérium en position spécifique se classent de la façon suivante :

a) deux groupes de molécules fondamentales, homomères, qui permettent une comparaison des interactions gauches $\text{CH}_3 \dots \text{X}$ et $\text{tBu} \dots \text{X}$ en série cyclohexanique et cyclohexénique.

de 01 à 04
de 21 à 24

b) quatre molécules cyclohexéniques présentent une isomérisie de rotation exocyclique :

de 25 à 26

c) une série de composés cyclohexaniques dont certains stéréoisomères peuvent être utilisés comme molécules modèles :

de 11 à 16

d) une série de composés cyclohexéniques de référence :

de 31 à 38

e) enfin, en vue de l'étude de molécules à plusieurs interactions gauches, deux groupes de quatre stéréoisomères impliquant simultanément une interaction gauche t-butyle/éthoxycarbonyl et une interaction entre deux groupements éthoxycarbonyl :

de 41 à 44
de 51 à 54

et deux molécules cyclohexéniques 55 et 56 présentant une interaction t-butyle/méthoxycarbonyle en position 4,5 sur le cyclohexène.

Pour alléger la numérotation et pour aider le lecteur, deux règles de numérotation ont été adoptées.

1) - les esters ($X = \text{COOCH}_3$, dans quelques cas exceptionnels $X = \text{COOC}_2\text{H}_5$) sont désignés par ES ; les nitriles sont désignés par CN ;

2) - lorsqu'un composé présente seulement deux stéréoisomères, le trans est désigné par un numéro impair, le cis par un numéro pair.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) F.A.L. ANET - J. Amer. chem. Soc., 84, 747 (1962)
- (2) C.A. KINGSBURY et D.C. BEST - J. Org. chem., 32, 6 (1967)
- (3) H. BODOT, J. FEDIERE, G. POUZARD et L. PUJOL - Bull. Soc. Chim. France, p. 3260 (1968)
- (4) E.L. ELIEL, N.L. ALLINGER, S.J. ANGYAL, G.A. MORRISON - conformational analysis, J. WILEY and sons (Eds) New-York (1965)
- (5) B.J. ARMITAGE, G.W. KENNER, M.J.T. ROBINSON - Tetrahedron, 20, 723 (1964)
B.J. ARMITAGE, G.W. KENNER, M.J.T. ROBINSON - Tetrahedron, 20, 747 (1964)
- (6) D.S. BAILEY, J.A. WALDER, J.B. LAMBERT - J. Amer. chem. Soc., 94, 177 (1972)
- (7) M. TICHY, A. ORAHOVATS et J. SICHER - Coll. Czech. Chem. comm., 35, 459 (1970)
- (8) A. GOURSOT - Doctorat ès sciences, Université de Provence, Marseille 1972.
- (9) M. CARLES-LORJOU - Doctorat ès sciences, Université de Provence, Marseille, 1972.
- (10) J.E. ANDERSON et H. PEARSON - J. Chem. Soc., (B) p. 1209, (1971)
- (11) D.C. BEST, G. UNDERWOOD et C.A. KINGSBURY - Chem. Comm., p. 627 (1969)
- (12) R. CORNUBERT - Bull. Soc. Chim. France, p. 996 (1956)
- (13) D.J. PASTO et R.D. RAO - J. Amer. chem. Soc., 91, 2790 (1969)
D.J. PASTO et R.D. RAO - J. Amer. chem. Soc., 92, 5151, (1970)
- (14) R.D. STOLOW, A.A. GALLO et J.L. MARINI - Tetrahedron Lett., p. 4655 (1969)
- (15) R.D. STOLOW et J.L. MARINI - Tetrahedron Lett., p. 1449, (1969)

- (16) J.C. RICHER, C. FREPPEL, C.A. TCHAPLA et Z. WELWART -
Can. J. Chem., 51, 1838 (1973)
- (17) C. FREPPEL et J.C. RICHER - Tetrahedron Letters, p. 2321
(1972)
- (18) P.L. BARICI, G. BELLUCI, G. BERTI, F. MARIONI, A. MARSILI
et I. MORELLI, - Chem. Comm., p. 1437 (1970)
- (19) J.P. AYCARD et H. BODOT - XXIIIrd congress of Pure Ap-
plical chemistry, Boston (1971)
- (20) J. SICHER, M. TICHY et F. SIPOS - Tetrahedron Letters,
p. 1393 (1966)
- (21) W.K. SCHUBERT, J.F. SOUTHERN et L. SCHAEFFER - J. Mol.
Struct., 16, 403 (1973)
- (22a) J. REISSE - in conformational Analysis Scope and Present
limitation, G. CHIORDOGLU (Ed.) Academic Press
(New-York) p. 219 (1971)
- b) F.A.L. ANET, A.J.R. BOURN - J. Amer. chem. Soc., 89,
760 (1967)
- (23) F.R. JENSEN, .CH. BUSHWELLER - J. Amer. chem. Soc., 87,
3285 (1965)
- F.A.L. ANET et E.Z. HAQ - J. Amer. chem. Soc., 87, 3147
(1965)
- (24) F.R. JENSEN et B.H. BECK - J. Amer. chem. Soc., 90,
3251 (1968)
- (25) E.L. ELIEL - Angew chem. (Internat. Edit.) 4, 761(1965)
- (26) S. WOLFE et J.R. CAMPBELL - Chem. Comm., p. 872 (1967)
- (27) J.P. AYCARD, H. BODOT, R. GARNIER, R. LAURICELLA et
G. POUZARD - Org. Magn. Resonance, 2, 7 (1970)
- (28) H. BOOTH - in Progress in N.M.R. Spectroscopy, J.W.
EMSLEY, J. FEENEY et L.H. SUTCLIFFE (Eds)
Pergamon Press., V. 5, p. 149 (1969)
- (29) M.N. BALASKO, M. CHARPENTIER-MORIZE, A. GAUDEMER et
J. SANSOULET - Bull. Chem. Soc. France, p. 4771,
(1967)
- (30) M. BARFIELD, M.D. JOHNSTON jr - J. Mol. Spect., 45,
53 (1973)
- (31) N.S. ZEFIROV, N.M. VIKTOROVA, S.P. KNYASEV, N.M. SERGEYEV -
Tetrahedron Letters, 1081 -1972)
- (32) N.M. VIKTOROVA, S.P. KNYASEV, N.S. ZEFIROV, Yu.D. GRAVILOV,
G.M. NIKOLAEV et V.K. BYSTROV - Org. Magn. Resonan-
ce, 6, 236 (1974).

- (33) E.W. GARBISCH, J.R. MICHAEL et G. GRIFFITH - J. Amer. chem. Soc., 90, 6543 (1968)
- (34) M. KARPLUS - J. Chem. Phys., 30, 11 (1959)
- (35) W.A. THOMAS - in Annual review of N.M.R. Spectroscopy, E.F. MOONEY (Ed.) Academic Press (London), vl, p. 43 (1968)
- (36) R.J. ABRAHAM et G. GATTI - J. Chem. Soc. (B), p. 961, (1969)
- (37) R.J. ABRAHAM et W.A. THOMAS - Chem. Com., p. 431 (1965)
- (38) G. POUZARD, M. RAJZMAN, H. BODOT et L. PUJOL - Org. Magn. Resonance, 5, 209 (1973)
G. POUZARD -- Thèse doctorat ès sciences, Université de Provence, Marscille (1972).
- (39) P.R. WELLS - Prog. Phys. Org. chem., 6, 111 (1968)
- (40) H. BODOT, R. LAURICELLA et L. PIZZALA - Bull. Soc. Chim. France, p. 984 (1968)
- (41) J. BERTRÁN, R. CARBÓ et T. MORET - Ann. Soc. Española, B-67, p. 489 (1971)
- (42) P.V. ALSTON, R.M. OTTENBRITE et D.D. SHILLADY - J. Org. chem., 38, 4075 (1973)
- (43) T. INUKAÏ et M. KASAÏ - J. Org. chem., 30, 3265 (1965)
- (44) G.P. STEVENS - J. Amer. chem. Soc., 57, 1112 (1935)
- (45) T. INUKAÏ et M. KASAÏ - J. Org. chem., 30, 3567 (1965)
- (46) T. INUKAÏ et M. KASAÏ - J. Org. chem., 32, 869 (1967)
- (47) T. INUKAÏ et T. KOJIMA - J. Org. chem., 31, 1121 (1966).

C H A P I T R E I I I

ETUDE R.M.N. ET CONFORMATIONNELLE.

III-1. COMPOSES CYCLOHEXANIQUES

III-1,1 - Spectres.

III-1,1,1 - Cyclohexanes trisubstitués et t-Bu-4 méthoxycarbonyl - cyclohexanes.

III-1,1,2 - Composés 1,2 disubstitués à faibles contraintes stériques.

III-1,1,3 - Composés 1,2 disubstitués à fortes contraintes stériques.

III-1,2 - Constantes de couplage.

III-1,2,1 - Composés trisubstitués.

III-1,2,2 - Molécules disubstituées faiblement contraintes : Estimation des constantes spécifiques.

III-1,2,3 - Molécules à fortes contraintes stériques.

III-1,3 - Equilibres conformationnels.

III-2. COMPOSES CYCLOHEXENIQUES

III-2,1 - Spectres.

III-2,1,1 - R-3 cyclohexènes substitués en 4 ou 5.

III-2,1,2 - Autres cyclohexènes.

III-2,2 - Constantes de couplage et équilibres conformationnels.

III-2,2,1 - Isomères trans.

III-2,2,2 - Isomères cis.

Le plan de ce chapitre est justifié par la nécessité :

1) de traiter en premier lieu des molécules cyclohexaniques pour lesquelles nous disposons de molécules modèles à conformation bloquée ;

2) de commencer par l'étude de ces dernières avant d'aborder les molécules présentant des équilibres conformationnels ou des modifications géométriques.

La plupart des spectres R.M.N. étudiés dans ce chapitre (groupés dans l'annexe II) présentent essentiellement un système à trois protons (H_1 , H_2 , H_3) couplés entre eux, et correspondant respectivement au proton géminé et aux deux protons vicinaux par rapport au substituant X. Les constantes géminées $^2J_{HH}$ sont connues pour être négatives ; par raison de commodité seules les valeurs absolues sont utilisées dans le texte.

Les signaux de certains de ces protons sont parfois multipliés à cause de couplages à longue distance avec d'autres protons de la molécule (proton H_i et H_j). De plus, certains de ces spectres R.M.N. présentent des signaux supplémentaires qui révèlent la présence de mélanges de modifications isotopiques, dont l'origine est expliquée en détail dans le Chapitre V.

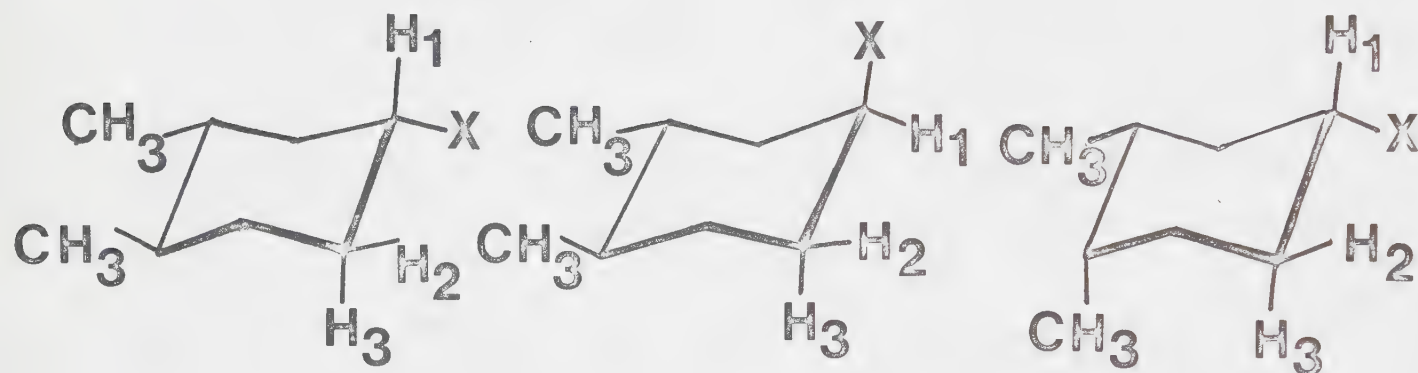
Dans tous les cas, les paramètres R.M.N. reportés dans les tableaux ont été obtenus par analyse itérative (programme LAOCOON 3) impliquant tous les protons de la molécule à l'exception de ceux des groupements méthyle et t-butyle .

Schéma 1: Diméthyl-3,4 méthoxycarbonyl cyclohexane (D_6 -2,2,3,4,5,5)

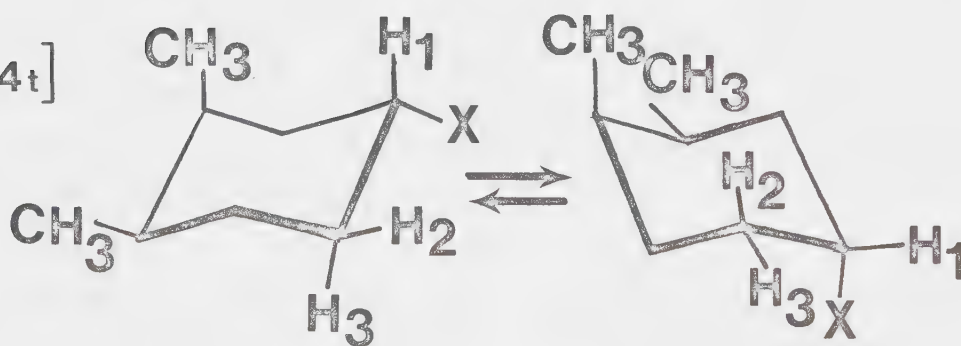
11 [1_r 3_c 4_t]

12 [1_r 3_t 4_c]

13 [1_r 3_c 4_c]



14 [1_r 3_t 4_t]



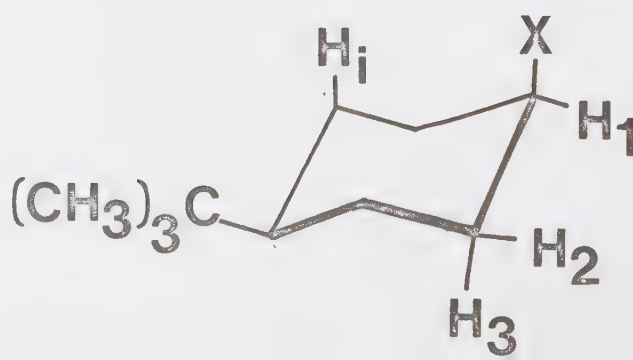
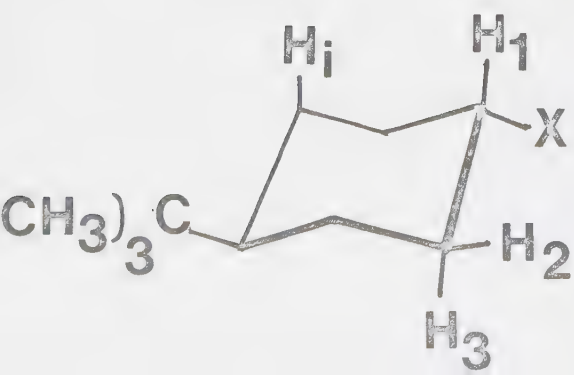
14e

14a

t-butyl-4 méthoxycarbonyl cyclohexane (D_6 -3,3,4,5,6,6) trans et cis

15

16



III-1. COMPOSES CYCLOHEXANIQUES (Tableau 1 et 3)

III-1,1 - Spectres

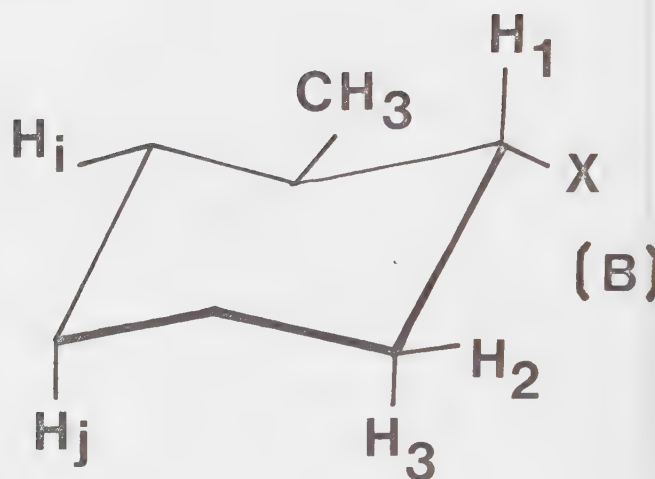
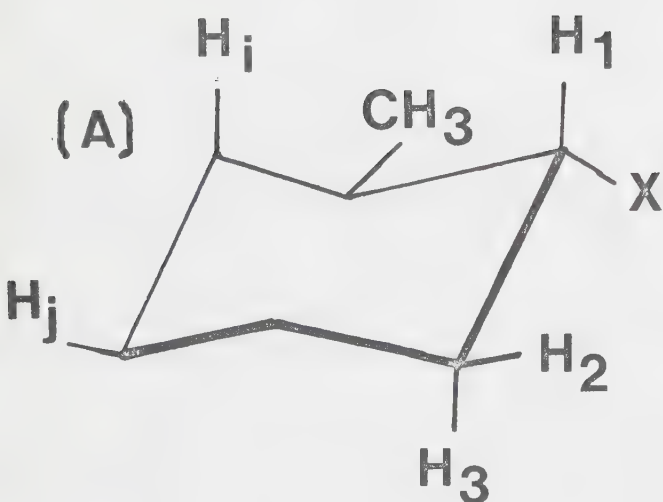
III-1,1,1 - Cyclohexanes trisubstitués (11 ES et 14ES)
et t-Bu-4 méthoxycarbonyl - cyclohexanes (15ES et
16ES)(Schéma 1).

Pour le composé 11ES, l'observation de deux grandes constantes de couplage (J_{13} et J_{23}) confirme l'identification de ce composé (cf. partie expérimentale). Pour attribuer les trois massifs de quatre raies (spectre n° 01) aux protons H_1 , H_2 et H_3 , le composé 11ES a été complexé par un "réactif de déplacement", le diméthyl-2,2 heptafluoro-6,6,7,7,8,8,8 octanedione-3,5 Europium III, D_{27} ($Eu(FOD)_3 D_{27}$). Le proton H_1 qui est le plus proche du site de complexation est attribué au massif* ($\delta_1 = 2,15$) subissant la plus grande variation de déplacement chimique ; pour le massif à $\delta_3 = 1,27$, la variation est faible, et il est associé au proton H_3 qui implique une grande constante de couplage avec le proton H_1 .

Le spectre R.M.N. du composé 12ES (Spectre n° 02) comporte des raies supplémentaires qui peuvent être attribuées à la modification isotopique 12ES (D_7 -2,2,3,4,5,5,6a). En effet le massif centré à $\delta = 2,50$ présente en plus des quatre raies de la partie X d'un spectre AMX, un doublet ($J = 3,2$ Hz) ; un doublet identique apparaît à $\delta = 1,99$ avec les quatre raies du proton préférentiellement équatorial de la position 6. Pour attribuer les signaux à $\delta = 1,99$ et $1,31$ respectivement aux protons H_2 et H_3 nous avons admis que le groupement CO_2CH_3 ne renversait pas l'ordre $\delta_{eq} > \delta_{ax}$, en accord avec les résultats expérimentaux de PRICE (1) et d'ANET (2).

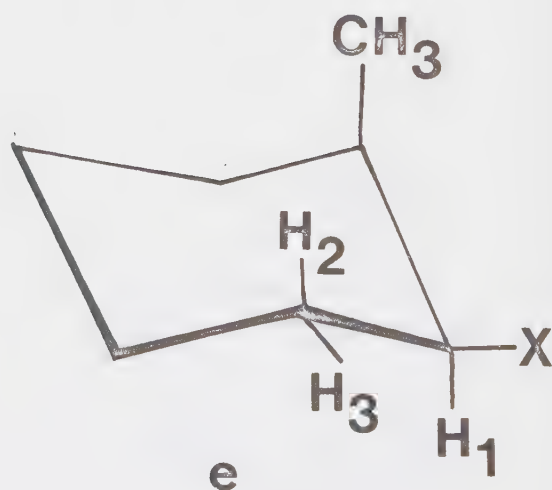
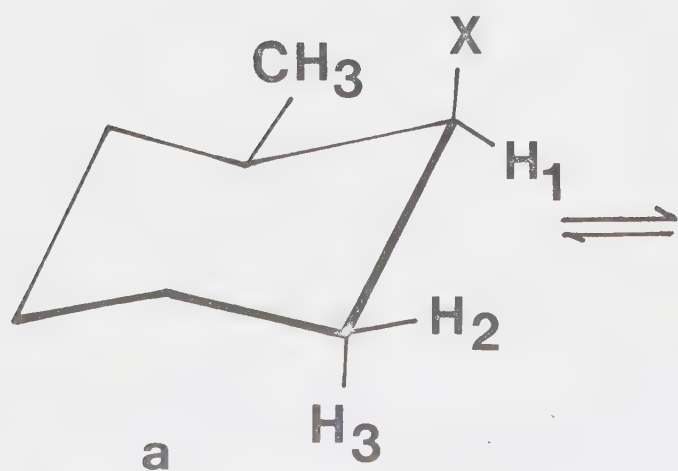
* Ce composé est connu pour déplacer les signaux des protons vers les champs faibles essentiellement par action du terme de pseudo-contact. (cf. N.M.R. shift reagents, R.E. SIEVERS (Ed.) Academic Press, New-York and London 1973).

Schéma 2: méthyl - 2 X cyclohexane (D_5 -2,3,4,5,5)



trans { 0 1 E S
0 1 C N

X = C O O CH₃
X = C N



cis { 0 2 E S
0 2 C N

X = C O O CH₃
X = C N

Dans le spectre du mélange non séparable des composés 13ES + 14ES (spectre n° 03), six massifs de quatre raies sont nettement distincts ; d'après leurs intensités relatives (un des composés est prédominant), les signaux de chacun des isomères sont identifiés. Dans chaque cas, l'observation de deux grandes constantes de couplage indique un peuplement important du conformère à groupement CO_2CH_3 équatorial. En présence de réactif de déplacement, les massifs à $\delta = 2,15$ et $2,30$ sont fortement déplacés, et sont ainsi attribués aux protons H_1 des deux molécules ; d'autre part, ces valeurs sont comparables à celles du composé 11ES et du t-butyl-4 méthoxycarbonylcyclohexane trans (1). La différence entre les valeurs de δ_1 pour les composés 13ES et 14ES permet une première identification de ces composés ; en effet, pour le conformère 14ES, le proton H_1 est soumis à l'effet d'anisotropie diamagnétique du groupement méthyle de la position 3, soit une augmentation du déplacement chimique de l'ordre de $0,2$ (3) (cf. Figure II,1 p. 41). Une confirmation apparaît dans l'inégalité $J_{13}(\text{13ES}) > J_{13}(\text{14ES})$ qui résulte du blocage conformationnel du composé 13ES (l'autre conformère impliquerait une interaction syn-1,3 diaxiale).

Pour les composés 15ES et 16ES l'identification des signaux est sans ambiguïté, compte tenu de la très grande similitude avec les spectres des composés 11ES et 12ES (Tableau III-I)

III-1,1,2 - Composés 1,2 disubstitués à faibles contraintes stériques (Schéma 2)

Pour le composé 01ES (spectre n° 04), l'identification de δ_3 est assurée par la présence des deux grandes constantes de couplage (J_{13} et J_{23}) ; la faible valeur de δ_1 par rapport à celle du composé 11ES résulte de l'effet d'anisotropie diamagnétique du groupement méthyle vicinal (diminution de $0,3$ d'après la référence 3, Figure 1, Chapitre II p. 41), la plus grande constante de couplage ($13,4$ Hz) est considérée comme la constante géminée (J_{23}) par comparaison avec les autres

composés (Tableau III-1) ; ceci permet l'attribution des deux déplacements chimiques voisins (1,80 et 1,73) aux protons H_1 et H_2 respectivement.

Pour le composé O2ES, le spectre (cf. figure 1) est compliqué par la présence de la modification isotopique O2ES (D_6 -2,3,4,5,5,6 e) ; en effet, le massif centré à $\delta = 2,41$ présente en plus des quatre raies* d'une partie X d'un spectre ABX un doublet ($J = 8,7$ Hz) ; la partie AB du spectre (entre 1,28 et 1,68) comporte en plus des huit raies attendues, quatre raies intenses qui proviennent des protons des carbones 3 et 4 et du proton H_3 de la modification isotopique O2ES D_6 (formule γ de la figure III,1) ; il est néanmoins possible d'identifier sans ambiguïté les signaux des protons des carbones 1 et 6.

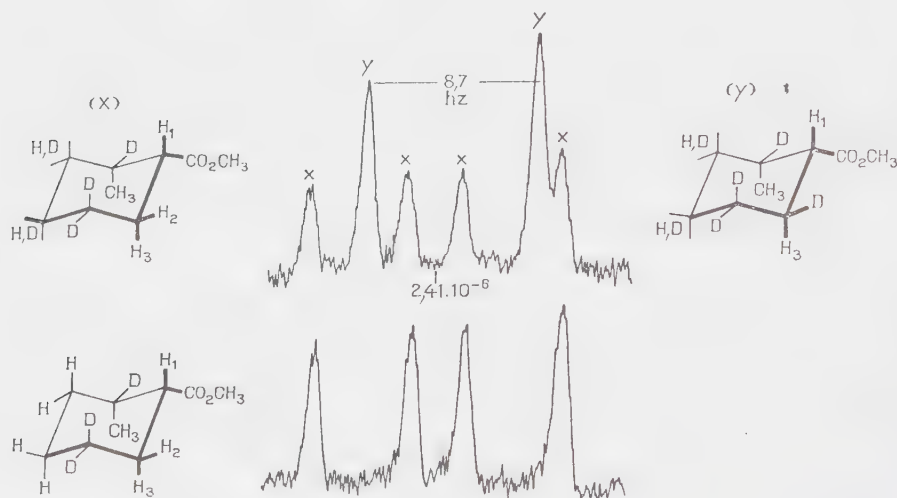


Figure III,1 - Spectre R.M.N. du composé O2ES (proton H_1)

Parmi les trois constantes de couplage obtenues après calcul de ce spectre de type ABX, la plus grande (13,7 Hz) est aisément identifiée à une constante géminée (2J). La plus grande

* Les raies de combinaison ne sont pas observées dans le plus-part des spectres de nos composés.

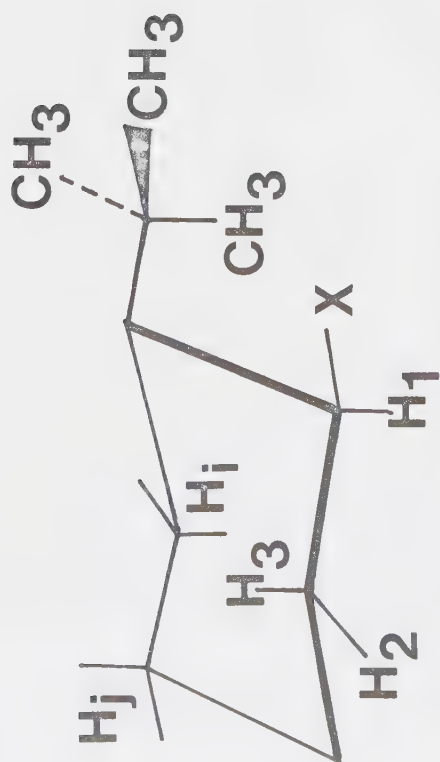
(8,7 Hz) des deux autres correspond à celle de deux protons vicinaux (H_1 et H_2) pouvant être en situation diaxiale dans l'un des conformères (O2ES e).

Ces deux remarques conduisent à attribuer les trois déplacements chimiques aux protons correspondants ; la valeur élevée de δ_1 est compatible avec celles des composés 11ES et 12ES corrigées de l'effet d'anisotropie diamagnétique du groupement méthyle vicinal (3).

Le spectre du composé O1CN (spectre n° 05) est constitué d'un mélange de deux modifications isotopiques (schéma 2). Ce composé est en effet obtenu par deutérioration (sur Pd/C) du méthyl-3 cyano-4 cyclohexène (D_3 -3,6,6) trans ; dans l'hypothèse d'une cis-deutérioration, les protons associés initialement à la double liaison se retrouvent tous les deux trans (modification isotopique A), ou tous les deux cis (B) par rapport au groupement cyano dans le composé 3. Ceci est confirmé par la présence, dans le spectre de O1CN, de trois doublets et un quadruplet impliquant des constantes de couplage (3,9 Hz) correspondant à des couplages $^3J_{ae}$. Le quadruplet résulte d'un couplage $^4J_{ee}$ en W qui ne peut se manifester qu'entre les protons H_j et H_2 dans la modification A ; le doublet voisin correspond donc au proton H_1 équatorial de B ; pour les deux doublets situés à champ fort, l'identification est fondée sur la différence de déplacements chimiques liée à l'effet d'anisotropie diamagnétique (3) du groupement CH_3 voisin sur le proton H_1 de A, analogue à la variation de déplacement chimique du proton H_1 en passant de 11ES à O1ES ($\Delta\delta = -0,35$).

La complexité des signaux du proton H_2 (quatre groupes de trois raies) s'explique par la superposition des spectres des deux modifications isotopiques, chaque groupe impliquant une raie pour B et deux raies (couplage $^4J_{2j}$) pour A. Enfin le spectre obtenu sans irradiation du deutérium fait apparaître le couplage entre le proton H_1 et le deutérium de la position 2.

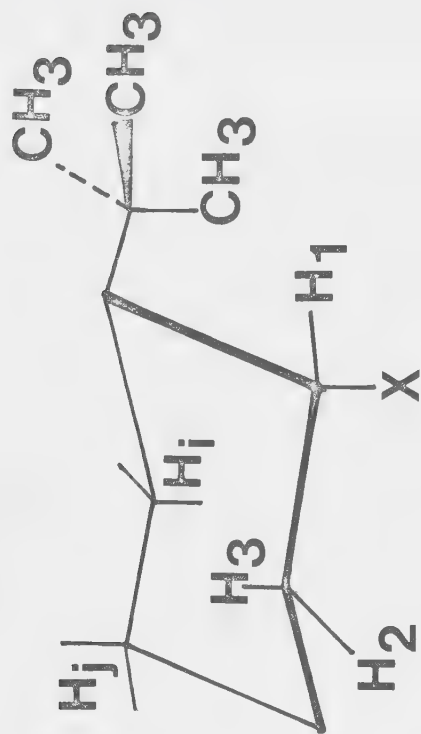
Le spectre du composé O2CN (spectre n° 06) est relativement plus simple, car les protons H_1 et H_j ne se manifestent que par un doublet à champ fort (H_1 axial) et un quadru-



trans

X = COOCH₃ O3ES

X = CN O3CN



cis

O4ES

O4CN

Schéma 3 : t-butyl - 2 méthoxycarbonyl (cyano) cyclohexanes (D₅-2,3,4,5,5)

plet à champ faible (H_j équatorial couplé à H_2). Le déplacement chimique de H_1 est justifié par les effets d'anisotropie diamagnétique opposés du groupement CH_3 vicinal et du groupement cyano en position syn-1,3 diaxiale (4). Ainsi la deutériation du méthyl-3 cyano-4 cyclohexène (D_3 -3,6,6) cis est-elle stéréosélective, se faisant essentiellement en trans par rapport au groupement cyano. Constitué de huit raies résultant des couplages avec H_1 , H_3 et H_j , le massif du proton H_2 présente quatre raies supplémentaires (dont deux sont confondues avec les précédentes) qui doivent correspondre à la modification (D_6 -2,3t, 4t, 5,5,6t) du composé O2CN (H_3 remplacé par D) ; la présence de cette modification se manifeste également par un doublet dans le massif du proton H_1 . Au cours de la deutériation du composé cyclohexénique, il intervient donc un échange partiel de l'hydrogène H_3 (position homoallylique) analogue à ceux que nous avons déjà rapportés dans le paragraphe précédent.

III-1,1,3 - Composés 1,2 disubstitués à fortes contraintes stériques (O3, O4) (Schéma 3)

La présence simultanée de deux ou trois modifications isotopiques pour trois des quatre composés étudiés (Schéma 3) conduit à des spectres complexes dont nous devons justifier l'analyse.

Pour le composé O3ES (spectre n° 07), si les signaux des protons H_1 et H_j ne peuvent être localisés et identifiés, les signaux des protons H_1 , H_2 et H_3 révèlent la présence simultanée de trois modifications isotopiques : A(D_5 -2,3c,4c,5,5), B(D_5 -2,3t,4t,5,5) et C(D_6 -2,3c,4c,5,5,6t) (H_2 remplacé par D).

En effet, pour chacun des protons H_1 et H_3 , le quadruplet des modifications A et B est accompagné d'un doublet caractéristique de C. Les signaux du proton H_2 présentent quatre ensembles (couplages J_{12} et J_{23}) de trois raies, dont une raie correspond à B et deux raies correspondent à A (couplage J_{2j}).

Pour le composé O3CN, deux modifications isotopiques A(D₅-2,3c,4c,5,5) et B(D₅-2,3t,4t,5,5) (cf. chapitre Deutériation) sont décelables dans son spectre (spectre n° 08). Le proton H_j de A se manifeste par un quadruplet (couplages J_{ij} et J_{2j}) nettement distinct. Si les signaux des protons H₁ et H₃ se présentent chacun sous forme d'un quadruplet, le proton H₂ donne, comme pour le composé précédent, quatre ensembles de trois raies caractéristiques de la présence simultanée des deux modifications isotopiques. D'autre part, le spectre obtenu sans irradiation du deutérium met en évidence le couplage ³J_{1D} (chacune des quatre raies de H₁ est divisée en trois raies).

Pour le composé O4ES (spectre n° 09), seuls les signaux de H₁ et H₃ (quadruplets) sont nettement distincts, car il y a superposition des signaux de H₂ et ceux du proton H_j équatorial. En présence de faibles concentrations de EU(FOD)₃, les massifs des divers protons sont bien dégagés ; on distingue, en particulier, un doublet (J ≈ 3,8 Hz) qui subit un déplacement très important, et qui peut raisonnablement être attribué à H₁ axial. Pour les autres massifs, l'élargissement des raies ne permet pas la mise en évidence de modifications isotopiques différentes ; mais les protons H₁ et H_j se manifestant par des massifs séparés dont l'intégration correspond à un proton, le composé O4ES doit être principalement constitué de la modification (D₅-2,3t,4t,5,5).

Pour le composé O4CN (spectre n° 10), c'est le spectre complet de la modification isotopique A(D₅-2,3t,4t,5,5) qui apparaît essentiellement. Le proton H₁ axial se manifeste par un doublet superposé à deux raies du quadruplet de H₃ ; alors que le proton H_j donne un quadruplet (couplages J_{ij} et J_{2j}). Avec huit raies, le massif de H₂ met en évidence les couplages J₁₂, J₂₃ et J_{2j}. La présence de deux raies de faible intensité au milieu de ce massif, l'élargissement des deux raies voisines à champ fort, ainsi que la structure du massif H₁ permettent de déceler la présence, en faible quantité, de la modification O4CN (D₆-2,3t,4t,5,5,6t) (H₃ remplacé par D) qui doit donner un doublet pour H₁ (couplage J₁₂) et un quadruplet pour H₂ (couplages J₁₂ et J_{2j}).

III-1,2 - Constantes de couplage

III-1,2,1 - Composés trisubstitués 11ES et 12ES (Tableau III-I)

Les constantes de couplage vicinales des composés 11ES et 12ES sont comparées à celles du cyclohexane (5) : $J_{aa} = 13,12$, $J_{ee} = 2,96$ et $J_{ae} = 3,65$ Hz. Pour le composé 11ES les différences $\Delta J_{\text{exp}} = J(11\text{ES}) - J(\text{C}_6\text{H}_{12})$ observées ($\Delta J_{aa} = -0,5$ Hz et $\Delta J_{ae} = +0,2$ Hz) sont en bon accord avec les différences ΔJ_{calc} ($-0,44$ et $+0,31$ Hz respectivement) calculées en tenant compte de la variation d'électronégativité ($\Delta\epsilon = +0,67$) en passant du substituant H à COOCH_3 (6) et des variations linéaires de J avec cette grandeur (cf. calculs des J de cyclohexanes monosubstitués par la méthode des perturbations finies : réf. 7).

Par contre, pour le conformère 12ESa^{*}, une comparaison analogue conduit à des valeurs $\Delta J_{ae} = +1,5$ Hz et $\Delta J_{ee} = -0,8$ Hz en complète opposition avec les valeurs calculées ($-0,63$ et $+0,29$ Hz respectivement). Mais rappelons que ces calculs (7) ont été volontairement réalisés dans l'hypothèse d'une géométrie rigoureusement identique à celle du cyclohexane. Or, il a été montré très récemment, dans l'étude cristallographique de l'acide t-butyl-4 cyclohexanecarboxylique cis (8), que le carbone portant le groupement carboxyle axial se rapproche du plan des carbones C_2 , C_3 , C_5 et C_6 , provoquant une diminution de l'angle dièdre $\text{C}_6\text{C}_1\text{C}_2\text{C}_3$ de l'ordre de 4° . En admettant que cette modification se répercute au niveau des dièdres HCCH correspondants ($\Delta\phi_{ae} = -4^\circ$ et $\Delta\phi_{ee} = +4^\circ$), il est possible de calculer approximativement les variations

* La valeur de la constante spécifique J^{ee} de ce conformère est comprise entre 2,15 Hz (d'après 16ES)^{ee} et 3,2 Hz (d'après 12ES), le conformère 12ESe ayant une population comprise entre 0 et 10 %.

T A B L E A U

PARAMETRES R.M.N. DES MOLECULES CYCLOHEXANIQUES

(déplacements chimiques δ par rapport au TMS ;

T =

	<u>O1ES</u>	<u>O1CN</u>	<u>O2ES</u>	<u>O2CN</u>	<u>11ES</u>
δ_1	1,80	1,92	2,41	2,70	2,15
δ_2	1,73	1,98	1,42	1,88	1,81
δ_3	1,33	1,45	1,55	1,48	1,27
δ_i		0,91(A) 1,70(B)		1,23	
δ_j		1,63(A) 1,20(B)		1,66	
J_{12}	3,5	3,5	8,7	3,4	3,9
J_{13}	12,2	12,0	4,3	4,0	12,6
J_{23}	-13,4	-13,5	-13,7	-13,4	-13,0
J_{ij}		3,9		3,8	
J_{2j}		1,3(A)		1,5	
J_{1D}		1,4			

III - I

NE PRESENTANT PAS DE FORTES INTERACTIONS.

constantes de couplage J en Hz ; solvant CS₂ ;
303°K.

<u>12ES</u>	<u>13ES</u>	<u>14ES</u>	<u>15ES</u>	<u>16ES</u>
2,50	2,14	2,30	2,10	2,50
1,99	1,75	1,56	1,81	2,14
1,31	1,43	1,36	1,30	1,32
				1,07
3,2	3,9	4,3	3,9	2,15
5,2	12,3	11,7	11,7	5,1
-13,4	-13,3	-13,7	-12,9	-13,4

$\Delta J(\phi) = J(\underline{12ES})_a - J(C_6H_{12})$ à partir d'une relation de KARPLUS simplifiée : $J(\phi) = J_{aa} \cdot \cos^2 \phi = 12,6 \cdot \cos^2 \phi$; $\Delta J(\phi) = -25,2 \sin \phi \cdot \cos \phi$. $\Delta \phi$ avec $\phi_{ae} = 55^\circ$, $\phi_{ee} = 65^\circ$ et $|\Delta \phi| = 0,069$ (radian), on obtient : $\Delta J(\phi_{ae}) = +0,8$ Hz ; $\Delta J(\phi_{ee}) = -0,7$ Hz.

En additionnant les valeurs $\Delta J(\phi)$ à celle $\Delta J(\epsilon)$ pour tenir compte à la fois des influences de la géométrie et de l'électronégativité, nous obtenons des prévisions $\Sigma \Delta J_{ae} = +0,2$ Hz et $\Sigma \Delta J_{ee} = -0,4$ Hz en accord qualitatif avec les valeurs expérimentales (+1,5 et $\approx -0,8$ Hz respectivement).

S'il n'est pas possible de justifier entièrement la valeur élevée de la constante J_{13} du composé 12ES, cette discussion montre l'intérêt des calculs "a priori" des constantes de couplage pour séparer les influences directes (effets électroniques) et indirectes (modifications géométriques) d'un substituant, modifications qui peuvent être de sens opposé comme dans le cas du conformère 12ESa

III-1,2,2 - Molécules 1,2 disubstituées faiblement contraintes : estimation des constantes spécifiques (Tableau III-I).

Pour la conformation chaise à substituant $X = COOCH_3$ équatorial, nous disposons donc de trois molécules modèles (01, 11, 15) dont les constantes de couplage vicinales J_{12} et J_{13} (Tableau III-I) ne présentent pas un accord satisfaisant.

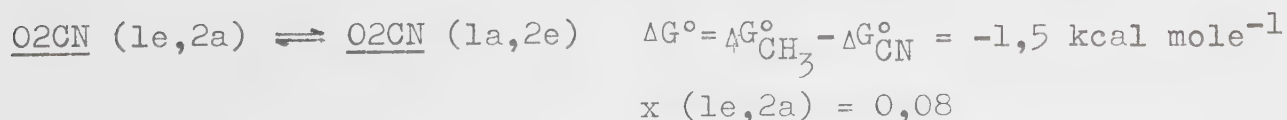
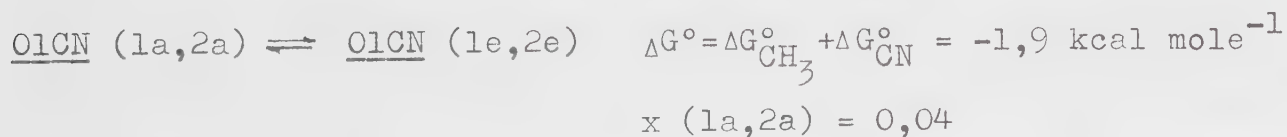
Si les différences entre les valeurs des constantes des composés 11ES et 01ES (0,4 Hz) correspondent environ à la somme des erreurs expérimentales possibles, la constante J_{13} du composé 15ES est inférieure de 0,9 Hz à celle du composé 11ES. Cette importante différence ne peut être justifiée ni par l'intervention d'un équilibre entre conformères, l'homogénéité conformationnelle de ces molécules ne pouvant être mise en doute*, ni par une variation d'angle dièdre qui devrait être de l'ordre de 23° pour s'accorder à l'écart de 0,9 Hz

* Cf. paragraphe suivant.

(calcul très approximatif d'après la relation donnée dans le paragraphe précédent avec $\phi_{aa} = 175^\circ$). La divergence entre les constantes J_{13} des composés 15ES et 11ES est néanmoins très certainement liée à des différences géométriques entre les cycles ; il a été en effet montré que le groupement t-butyle provoque des déformations non négligeables du cyclohexane (9, 10), en particulier au niveau des angles $\widehat{CCC}$; les calculs de constantes de couplage montrent que les constantes $^3J_{aa}$ sont effectivement très sensibles aux valeurs des angles $\widehat{CCC}$. Les contraintes stériques de la molécule 11ES étant certainement beaucoup plus faibles, nous considérons donc qu'elle représente la meilleure molécule modèle.

Pour la conformation chaise à substituant $X = \text{COOCH}_3$ axial, les deux molécules modèles 16ES et 12ES présentent des constantes $J_{13} = ^3J_{ae}$ égales à la précision expérimentale près. Pour les constantes J_{12} , rappelons que la valeur expérimentale (3,2 Hz) de 12ES représente une limite supérieure de la constante $^3J_{ee}$ (car ce composé implique une proportion non négligeable de conformère à groupement COOCH_3 équatorial (6 % environ) (cf. § suivant) ; la constante $^3J_{ee}$ avait donc été estimée à 2,6 Hz (cf. § précédent). L'accord avec la constante J_{12} de 16ES est alors raisonnable.

Considérer les molécules 01CN et 02CN comme des molécules modèles implique une justification préalable. Les mises en équilibre des méthyl-2 t-butyl-4 cyano cyclohexanes, réalisées par TICHY et SICHER (11), montrent que les interactions gauches $\text{CH}_3 \dots \text{CN}$ sont négligeables ; dans ces conditions, les équilibres conformationnels des composés 01CN et 02CN peuvent être évalués par additivité des enthalpies libres conformationnelles ΔG_X° des substituants :



A partir de ces estimations, et des valeurs expérimentales des constantes de couplage J_{13} et J_{12} des composés O1CN et O2CN les constantes spécifiques ${}^3J_{aa}$ et ${}^3J_{ee}$ peuvent être évaluées :

$$\left. \begin{array}{l} \underline{\text{O1CN}} \langle J_{13} \rangle = 12,0 = 0,96 \cdot {}^3J_{aa} + 0,04 \cdot {}^3J_{ee} \\ \underline{\text{O2CN}} \langle J_{12} \rangle = 3,4 = 0,92 \cdot {}^3J_{ee} + 0,08 \cdot {}^3J_{aa} + 0,7 \end{array} \right\} \begin{array}{l} {}^3J_{aa} = 12,4 \text{ Hz} \\ {}^3J_{ee} = 2,6 \text{ Hz} \end{array}$$

La correction de + 0,7 Hz pour la constante J_{13} du conformère O2CN (1e, 2a) résulte de la présence du groupement méthyle axial voisin ; cet effet a été montré expérimentalement à partir de six couples de molécules modèles (12).

Pour les constantes spécifiques ${}^3J_{ae}$, les valeurs expérimentales J_{12} (O1CN) et J_{13} (O2CN) peuvent être utilisées directement, ces constantes étant peu influencées par la présence de faibles pourcentages des conformères à méthyle axial.

Les constantes spécifiques ${}^4J_{ee}$ peuvent également être estimées à partir des valeurs expérimentales J_{2j} (Tableau III-I), en tenant compte des équilibres conformationnels, et d'une valeur ${}^4J_{aa} = -0,4 \text{ Hz}$ (7) :

$$(\underline{\text{O1CN}}) {}^4J_{ee} = 1,4 \text{ Hz} ; (\underline{\text{O2CN}}) {}^4J_{ee} = 1,7 \text{ Hz}$$

Des valeurs similaires (1,4 à 1,7 Hz) ont récemment été déterminées expérimentalement dans le cyclohexane (13) et le t-butyl-cyclohexane (14). La différence observée pour les composés O1CN et O2CN est qualitativement en accord avec celle obtenue entre les valeurs calculées dans les cyclohexanes monosubstitués (7).

En résumé, cette analyse des données expérimentales sur les molécules modèles conduit à choisir comme références, les valeurs des constantes de couplage spécifiques du Tableau III-II.

T A B L E A U III-II

CONSTANTES DE COUPLAGE SPECIFIQUES (en Hz)

DANS LES CYCLOHEXANES SUBSTITUES.

		X = COOCH ₃	X = CN
X équat. {	³ J _{aa}	12,6	12,4
	³ J _{ae}	3,9	3,5
	⁴ J _{ee}	a	1,4
X axial. {	³ J _{ee}	2,6	2,6
	³ J _{ae}	5,2	4,0
	⁴ J _{ee}	a	1,7

a : indéterminée

III-1,2,3 - Molécules à fortes contraintes stériques

Les paramètres R.M.N., sont groupés dans le Tableau III-III. La comparaison des constantes de couplage avec les constantes spécifiques dégagées dans le paragraphe précédent (Tableau III-II) montre que la structure chaise des quatre composés 03 et 04 ne peut être mise en doute.

Nous devons remarquer en particulier :

T A B L E A U III-III

PARAMETRES R.M.N. DES MOLECULES A FORTES INTERACTIONS GAUCHES

(déplacements chimiques δ par rapport au TMS ;
constantes de couplage J en Hz ;
solvant CS₂ ; T = 303°K)

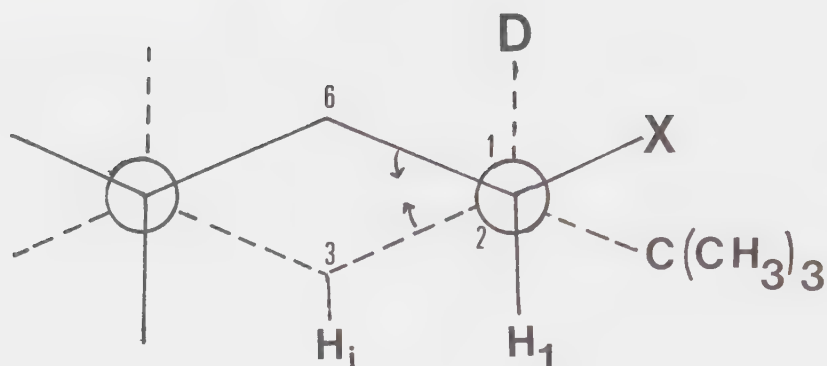
	<u>O3ES</u>	<u>O4ES</u>	<u>O3CN</u>	<u>O4CN</u>
δ_1	2,11	2,72	2,11	2,88
δ_2	1,72	$\approx 1,74$	2,05	1,92
δ_3	1,39	1,36	1,51	1,43
δ_i	-	-	1,79(B)	1,36
δ_j	-	-	1,68(A)	1,77
J_{12}	3,9	2,2	3,6	3,0
J_{13}	11,9	5,0	12,0	4,1
J_{23}	-13,6	-13,9	-13,5	-13,8
J_{ij}	-	$\approx 3,9$	3,9	3,8
J_{2j}	2,0	-	1,8	1,8
J_{1D}	1,4	-	1,4	-

- 1) l'excellent accord pour les constantes $^3J_{ae}$ ($|\Delta J| < 0,2$ Hz) ;
- 2) les faibles écarts ($\approx 0,4$ Hz) pour les constantes $^3J_{ee}$ et $^3J_{aa}$, sauf pour $^3J_{aa}$ (O3ES) (écart de 0,7 Hz) ;
- 3) les valeurs des constantes $^4J_{ee}$ des composés O3ES, O3CN, et O4CN légèrement supérieures à celles des constantes spécifiques.

Les écarts observés pour $^3J_{ee}$ et $^3J_{aa}$ ne peuvent être discutés simplement en termes de variations d'angles dièdres, car des changements significatifs des constantes $^3J_{ae}$ devraient alors les accompagner.

Pour les composés O4ES et O4CN, le grand écart (0,8 Hz) entre les constantes $J_{12} = ^3J_{ee}$ résulte vraisemblablement d'un aplatissement du cycle au niveau du carbone 1 pour le composé O4ES impliquant un groupement COOCH_3 encombrant en position axiale.

Pour les isomères trans, les constantes de couplage $^3J_{1D}$ ($1,4 \pm 0,2$ Hz) sont relativement faibles ; en effet, dans la molécule non deutériée, la constante $^3J_{HH}$ correspondante serait de $9 \pm 1,3$ Hz, soit 3 Hz de moins que la constante 3J ($1_{ax.}$, $2_{ax.}$) du t-butylcyclohexane (14). L'effet d'électro-négativité du substituant X ne pouvant rendre compte que d'une diminution maximale de 1 Hz, il est évident qu'un substituant équatorial, situé en position vicinale par rapport au t-butyle, provoque une variation non négligeable de la géométrie au niveau des carbones portant les substituants. L'hypothèse la plus simple est un aplatissement du cycle (diminution de l'angle dièdre $C_6C_1C_2C_3$) permettant une certaine minimisation de la forte interaction entre les groupements diéquatoriaux; toutefois, cette modification géométrique doit être rapidement limitée par les contraintes entre le groupement t-butyle et les hydrogènes H_1 et H_i (axial).



III-1,3 - Equilibres conformationnels

Pour les composés 11ES et 13ES (schéma 1), le conformère à groupement CO_2CH_3 axial implique une interaction syn-1,3 diaxiale entre ce groupement et le méthyle de la position 3. Cette interaction ayant été évaluée à $2,7 \text{ kcal.mole}^{-1}$ (15), un simple bilan énergétique permet de prévoir l'ordre de grandeur des différences d'enthalpie libre entre conformères ($e \rightleftharpoons a$) : 11ES : 5,8 ; 13ES : 2,5 kcal.mole^{-1} (hypothèse de l'additivité des enthalpies libres conformationnelles et des interactions). Pour le composé 01ES (schéma 2), la différence d'enthalpie libre entre les conformères a été évaluée à $2,7 \text{ kcal.mole}^{-1}$ (11). Dans ces conditions, ces trois molécules peuvent être considérées conformationnellement homogènes à plus de 98 % à la température ambiante.

Pour le composé 12ES, le conformère e à groupement CO_2CH_3 équatorial implique une position diaxiale des méthyles. Le bilan énergétique conduit à estimer la différence d'enthalpie libre :

$$1,7 < (G_e^\circ - G_a^\circ) < 2,2 \text{ kcal.mole}^{-1}$$

soit une fraction molaire $0,02 < x_e < 0,06$; ces limites extrêmes correspondant aux hypothèses d'une interaction méthyle-méthyle diéquatoriale $0,0 < I_{ee} < 0,5 \text{ kcal.mole}^{-1}$; rappelons que cette interaction a été évaluée à $0,3 \text{ kcal.mole}^{-1}$ pour deux groupements éthoxycarbonyles (16). En adoptant la plus

grande valeur de x_e , la constante de couplage spécifique J_{ee} (celle du conformère a) est calculée (2,6 Hz) en admettant que la constante de couplage spécifique J_{aa} est égale à celle du composé 11ES (12,6 Hz).

Pour évaluer les équilibres conformationnels des composés 14ES et 02ES à partir de leurs constantes de couplage vicinales J_{13} , nous avons adopté les valeurs suivantes pour les constantes spécifiques de chaque conformère (en Hz):

$$J_{aa}(\underline{14ES}_e) = 12,6 = J_{13}(\underline{11ES}) \approx J_{13}(\underline{13ES}) \approx J_{13}(\underline{01ES})$$

$$J_{aa}(\underline{02ES}_e) = 13,3 = J_{13}(\underline{11ES}) + 0,7$$

$$J_{ee}(\underline{14ES}_a) = J_{ee}(\underline{02ES}_a) = 2,6 \text{ (cf. composé } \underline{12ES}\text{)}.$$

De nouveau, la correction de + 0,7 Hz pour estimer la constante J_{aa} du conformère 02ES résulte de la présence du groupement méthyle axial voisin.

Les fractions molaires des conformères sont calculées à partir des relations suivantes :

$$J_{13} = x_e \cdot J_{aa} + x_a \cdot J_{ee}; \quad x_e + x_a = 1.$$

Pour le composé 14ES ($x_e = 0,91$), la différence d'enthalpie libre $\Delta G^\circ = G_a^\circ - G_e^\circ$ est donc de 1,4 kcal.mole⁻¹ (30°C), soit une valeur un peu plus élevée que celle (1,27 kcal.mole⁻¹) calculée dans l'hypothèse de l'additivité des enthalpies libres conformationnelles. Cette différence n'est toutefois pas aussi importante que celle observée entre la différence d'enthalpie libre ($G^\circ(\underline{12ES}) - G^\circ(\underline{11ES}) = 1,94$ kcal.mole⁻¹, (mise en équilibre de la référence 17) et l'enthalpie libre conformationnelle du groupement CO₂CH₃ (1,27 kcal.mole⁻¹). Cette comparaison nous conduit à envisager l'hypothèse d'une résistance des deux groupements méthyles diéquatoriaux du composé 12ES à la déformation du cycle induite par le groupement CO₂CH₃ axial, déformation mise en évidence récemment (8) par étude cristallographique de l'acide t-butyl-4 cyclohexanecarboxylique-cis.

Pour le composé 02ES ($x_e = 0,60$), la différence d'enthalpie $\Delta G^\circ = G_a^\circ - G_e^\circ$ est de + 0,24 kcal.mole⁻¹ (30°C ;

solvant CS_2). Une valeur de $+ 0,15 \text{ kcal.mole}^{-1}$ (90°C ; solvant CH_3OH) a déjà été obtenue par TICHY et SICHER (11) pour ce même équilibre conformationnel, par analyse des mises en équilibre des composés O1ES et O2ES, et des quatre stéréoisomères du méthyl-2 t-butyl-4 méthoxycarbonylcyclohexane. Compte tenu des précisions expérimentales et des différences de température et de solvant, nous devons considérer que les deux valeurs de ΔG° sont en bon accord ; ainsi, notre résultat confirme la méthode d'évaluation de TICHY et SICHER (11) qui utilisent des constantes d'équilibres chimiques pour calculer des constantes d'équilibres conformationnels.

III-2. COMPOSES CYCLOHEXENIQUES

III-2,1 - Spectres (Tableau III-4).

III-2,1,1 - R-3 cyclohexènes substitués en 4 ou 5. (Schéma 4).

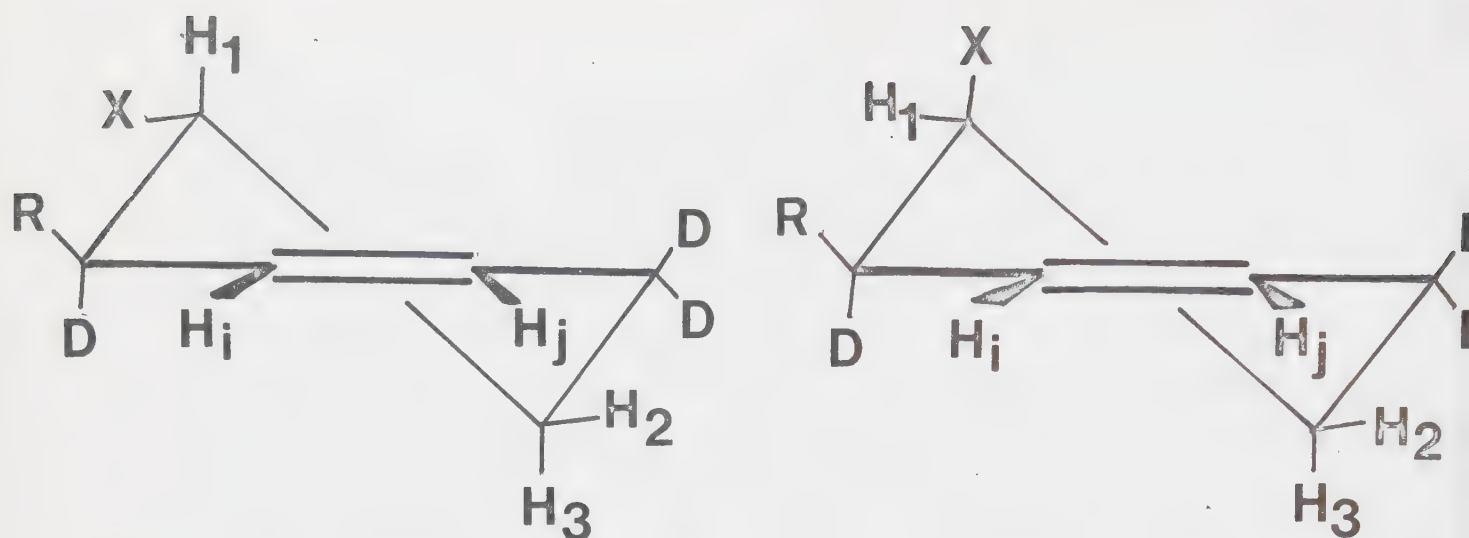
Pour les composés 21ES et 22ES (spectre 11), l'attribution des différents déplacements chimiques aux protons H_1 , H_2 et H_3 résulte de l'analyse suivante :

a) pour chaque composé, nous observons deux grandes constantes de couplage, ce qui implique une nette préférence pour le conformère à groupement CO_2CH_3 équatorial ;

b) le déplacement chimique δ_1 du composé 22ES est important du fait de l'effet d'anisotropie diamagnétique du groupement méthyle anti par rapport à ce proton ; à cause de sa position préférentiellement axiale, ce groupement a un effet similaire sur le proton H_2 (position syn-1,3) ce qui explique que $\delta_3 \approx \delta_2$;

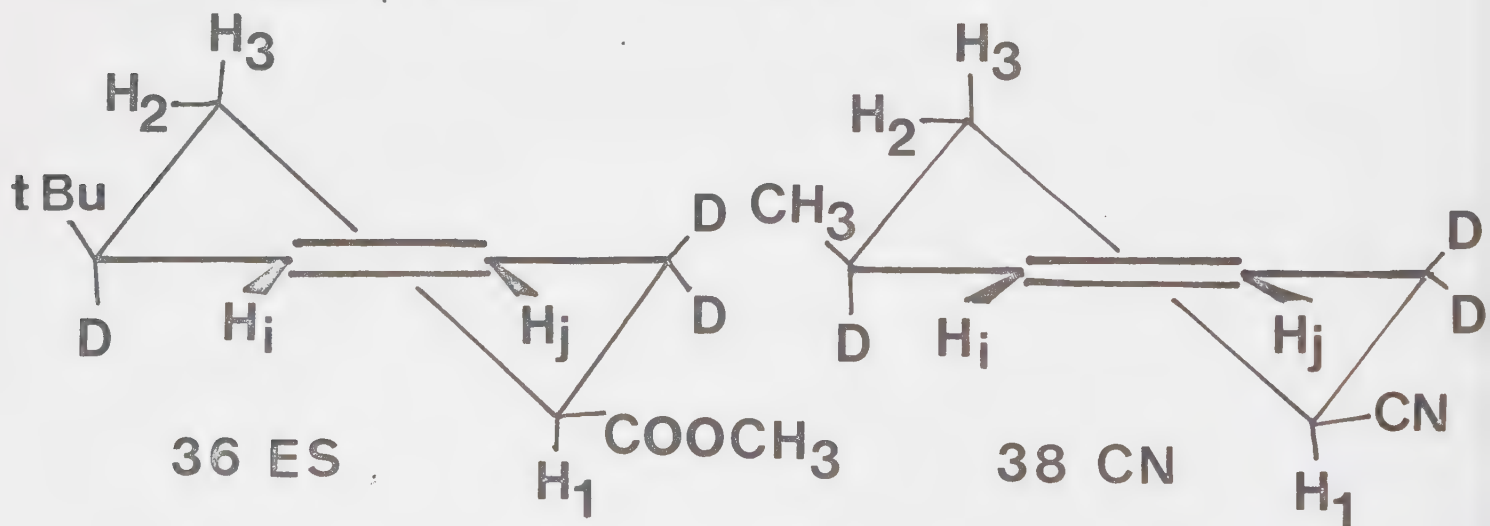
* Pour la désignation des conformères, les positions marquées d'un prime correspondent au substituant en position allylique.

Schéma 4: R-3 cyclohexènes substitués en position 4 ou 5

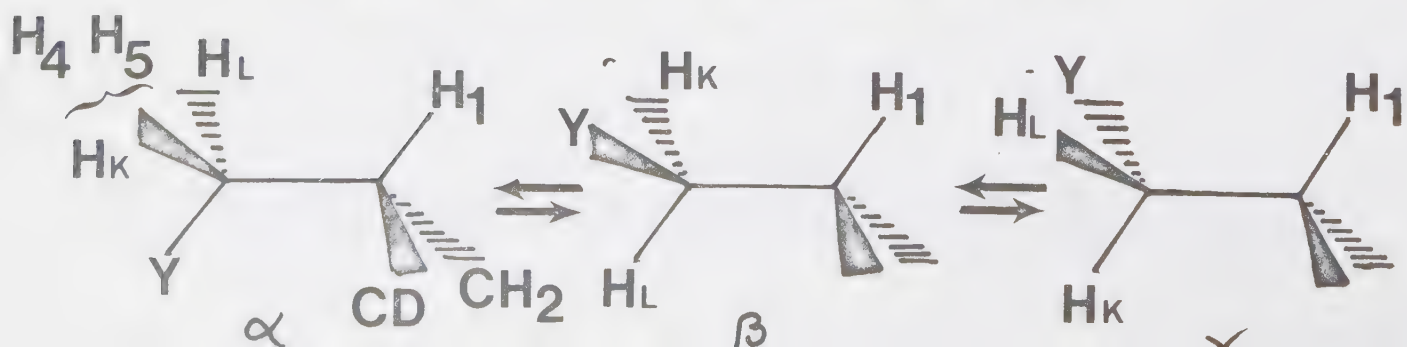


X = COO CH₃ CN CH₂ OH CH₂ Cl

R	CH ₃	trans	21	ES	21	CN	25	OH	25	Cl
		cis	22	ES	22	CN	26	OH	26	Cl
	tBu	trans	23	ES	23	CN				
		cis	24	ES	24	CN				



Rotation exocyclique des composés 25 et 26



c) le déplacement chimique δ_2 du composé 21ES est similaire à celui de δ_3 de 22ES, car non influencé par la position relative du méthyle ; cette attribution est confirmée par la mise en évidence d'un couplage 4J (0,8 Hz) entre ce proton équatorial et le proton vinylique H_j de la position 1, en accord avec des calculs réalisés au laboratoire (18) ; l'inégalité $\delta_1 > \delta_3$ (deux protons axiaux) est aisément justifiée par l'influence du groupement CO_2CH_3 , l'effet d'anisotropie diamagnétique du méthyle (3) n'étant pas suffisant pour renverser cette inégalité.

Enfin, nous devons signaler que l'identification des composés 21ES et 22ES avec les structures cis et trans (cf. partie expérimentale)(16) est confirmée par les valeurs des constantes de couplage $^3J_{HD}$ entre le proton H_1 et le deutéron vicinal ; soit 22ES : 0,8 Hz ; 21ES : 1,5 Hz (Fig. III,2).

Le spectre du composé 23ES (spectre 12) est tout à fait similaire à celui du composé 21ES dont nous avons déjà détaillé l'identification. La principale différence se situe au niveau des déplacements chimiques δ_1 , ce qui peut être qualitativement justifié par l'effet d'anisotropie diamagnétique (3) du groupement méthyle (du t-butyle) en position syn-1,3 par rapport au proton H_1 ; l'hétérogénéité conformationnelle de 23ES, envisagée dans le paragraphe suivant, peut également contribuer à cette différence.

Le spectre du composé 23CN (spectre 13) présente également des analogies avec les deux spectres précédemment cités. Néanmoins, le couplage entre les protons H_2 et H_j n'apparaît pas nettement pour 23CN, les largeurs à mi-hauteur des raies de H_i et H_j étant très peu différentes ($0,8 \pm 0,1$ Hz pour le spectre avec irradiation du deutérium) ; le couplage entre le proton H_1 et le deutéron vicinal est plus faible pour 23CN que pour 23ES (cf. signaux de H_1 , spectre non irradié) ; toutes ces différences sont en accord avec les conclusions du paragraphe suivant qui montrent que le conformère diéquatorial de 23CN est moins abondant que celui de 23ES.

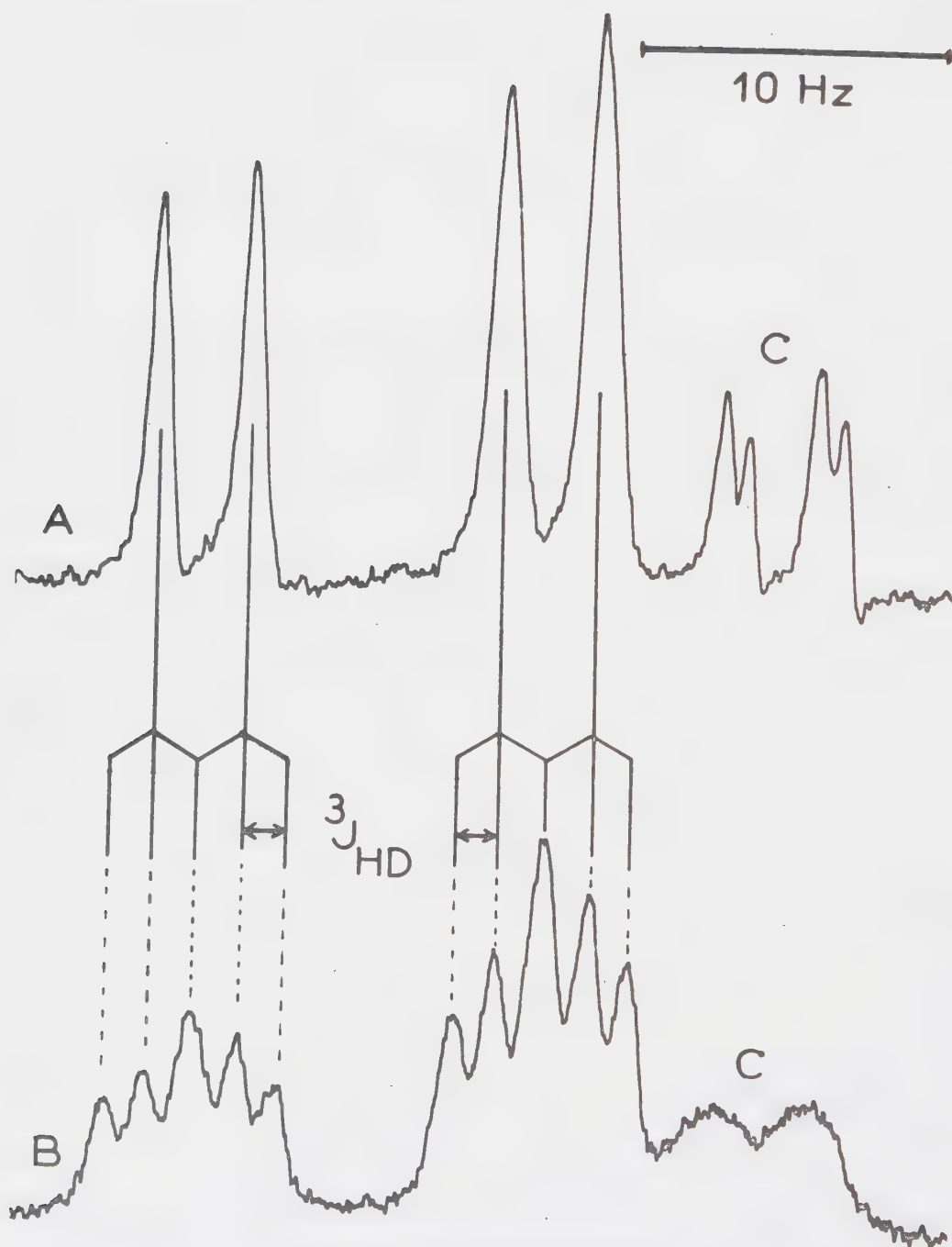


Figure III-2 : Spectre R.M.N. du composé 21ES (proton H_1) avec (A) et sans (B) irradiation du deutérium (C) signaux du proton H_2 (cf. spectre n° 11).

Le spectre du composé 23ES (spectre n° 14) ne permet pas de distinguer les signaux des protons H_1 et H_j . Par contre, ceux des protons H_1 , H_2 et H_3 sont nettement séparés et aisément identifiables compte tenu de la prépondérance du conformère à groupement $COOCH_3$ axial (contrairement à 22ES préférentiellement équatorial), prouvée par l'absence d'une grande constante J_{12} ou J_{13} . Les raies de H_1 et H_2 présentent des élargissements compatibles (spectres simulés) avec des constantes ${}^4J_{1i}$ et ${}^4J_{2j}$ de l'ordre de 0,6 Hz. Les signaux parasites peu intenses correspondent au t-butyl-3 méthoxycarbonyl-5 cyclohexène (D_3 -3,6,6) trans.

Le spectre du composé 23CN (spectre n° 15) est beaucoup plus riche d'informations car les signaux des protons H_j et H_i sont nettement distincts, et ils mettent en évidence des couplages 4J avec les protons H_1 et H_2 . Leur identification est assurée par une expérience de triple irradiation (deutérium et H_1) qui fait disparaître le dédoublement des signaux situés à champ fort (proton H_1), sans affecter ceux du proton H_j (fig. III-3). Cette identification est également confirmée par l'observation du spectre réalisé sans irradiation du deutérium (cf. spectre N° 15) où les signaux du proton H_j ont une largeur à mi-hauteur (2,7 Hz) nettement supérieure à celle des signaux du proton H_1 (2,1 Hz) ; cette différence résulte de la faible valeur de la constante de couplage entre H_1 et le deutéron vicinal en position pseudosaxiale (18), alors que le proton H_j est couplé, en particulier, avec un deutéron vicinal pseudoéquatorial ($3J_{HD} \simeq 0,8$ Hz) (18).

Si l'on compare le spectre du composé 21CN (spectre n° 16) à celui de son homologue t-butylé 23CN (spectre n° 15), deux importantes différences apparaissent : le déplacement chimique de H_1 est beaucoup plus faible pour 21CN que pour 23CN, et le couplage entre H_2 et H_j (non apparent dans le spectre de 23CN) donne pour 21CN un dédoublement très net des raies de ces deux protons. La différence entre les valeurs de δ_1 doit être associée à l'effet d'anisotropie diamagnétique du groupement t-butyle (déjà évoqué pour le composé 21ES), et également à l'hétérogénéité conformationnelle de 23CN qui

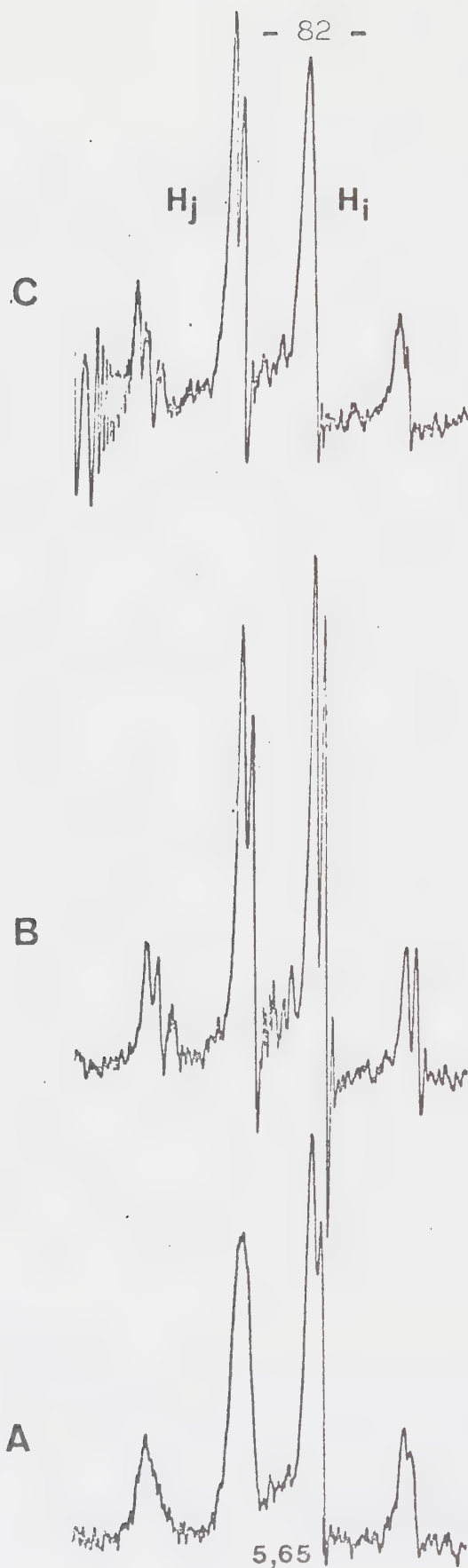


Figure III-3 - Signaux des protons H_i et H_j du composé 24CN

A : sans irradiation

B : avec irradiation du deutérium

C : avec irradiation simultanée du deutérium et du proton H_1 .

est plus grande que celle de 21CN. Ce dernier fait est également à l'origine des différences dans les couplages $^4J_{2j}$ et $^3J_{1D}$.

Pour le composé 22CN (Spectre n° 17), les signaux des protons H_i et H_j ne sont pas dédoublés comme pour son homologue t-butylé 24CN, mais les largeurs à mi-hauteur (1,0 Hz) permettent d'évaluer à environ 0,5 Hz les deux constantes $^4J_{1i}$ et $^4J_{2j}$; ces couplages se manifestent également par un dédoublement des signaux du proton H_2 et par un élargissement de ceux du proton H_1 (1,0 Hz).

Les composés 36ES et 38CN sont peu abondants dans les produits de condensation diénique du t-butyl-1 butadiène-1,3 (D_3 -1,4,4) avec l'acrylate de méthyle (23ES 38 % ; 24ES 49 % ; 36ES 6 %) , et du pentadiène-1,3 (D_3 -1,1,4) avec l'acrylonitrile (21CN 46 % ; 22CN 50 % ; 38EN 3 %). La séparation par C.P. P.V. n'est pas aussi satisfaisante que pour les autres isomères et les spectres R.M.N. (spectre n° 18 et 19)(fig. III-4B)révèlent la présence d'impuretés. (Cf. partie expérimentale).

Pour le composé 36ES, dans la zone du proton H_2 (fig. III,4B) il est observé quatre groupes (couplages $^3J_{23}$ et $^3J_{12}$) comprenant trois raies chacun, alors que la structure bloquée de 36ES (prouvée par la valeur très élevée de $^3J_{13}$) conduit à attendre deux raies pour chaque groupe (couplage $^4J_{21}$). Les raies centrales de chaque groupe pourraient correspondre à une impureté, mais celle-ci ne peut pas être l'isomère trans de 36ES (temps de rétention) ou l'un des isomères 23ES ou 24ES (cf. spectres). Dans ces conditions, nous avons procédé aux trois expériences suivantes :

a) le spectre obtenu en présence d'Eu (FOD)₃ montre, malgré l'élargissement des raies, le maintien de la structure triplet de chaque groupe de raies ; si les raies centrales appartenaient à une impureté, la probabilité d'un déplacement identique sous l'action d'Eu(FOD)₃ serait très faible; cette expérience nous conduit à envisager que les trois raies appartiennent au spectre de 36ES ;

b) ceci est confirmé par une triple irradiation (deutérium

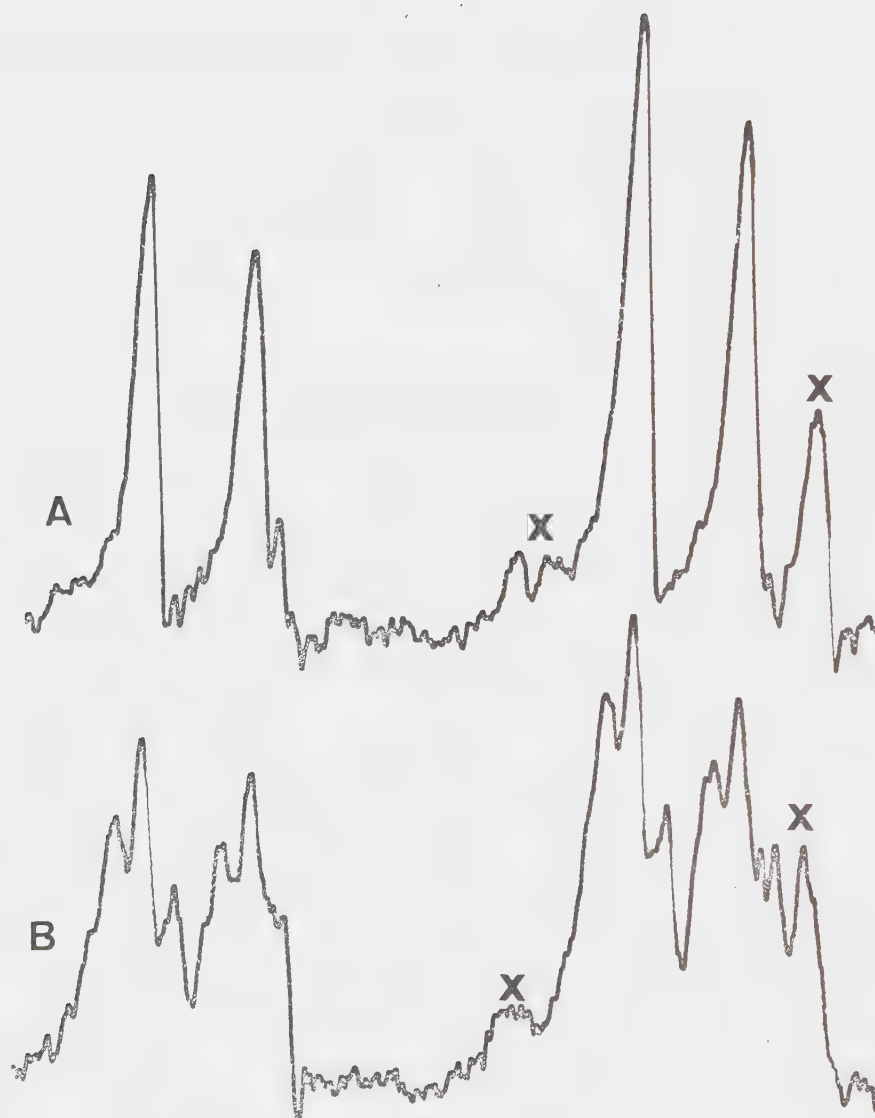


Figure III-4 - Signaux du proton H_2 du composé 36ES (solvant CCl_4) :

A : avec irradiation simultanée du deutérium et des protons H_i et H_j (x impureté).

B : avec irradiation du deutérium.

et raie centrale de H_3) qui modifie les signaux de H_2 tout en conservant la structure triplet ;

c) l'irradiation simultanée du deutérium et des protons H_i et H_j réduit les triplets à des singulets (fig. III, 4A).

L'apparition de ces triplets dans le spectre de 36ES conduit à la conclusion que le proton H_2 est couplé simultanément aux protons H_i et H_j avec des constantes égales :

$${}^4J_{2i} \approx {}^5J_{2j} \approx 0,8 \text{ Hz}$$

L'existence du couplage 5J est en accord avec les calculs "a priori" de cette grandeur dans le cyclohexène (18). Pour expliquer la manifestation exceptionnelle de ce couplage dans ce composé, nous devons remarquer qu'il est le seul, avec 38CN à ne pas présenter d'interactions gauches pouvant induire une déformation de cycle ; il est, par ailleurs, bien connu que les constantes de couplage à longue distance sont très sensibles à une modification géométrique (20).

Si le déplacement chimique du proton H_3 de 36ES est particulièrement faible, l'identification de ses signaux est sans ambiguïté compte tenu du couplage ${}^3J_{3D}$ très important (cf. spectre enregistré sans irradiation du deutérium).

Pour le composé 38CN (spectre n° 19), si les signaux du proton H_1 et H_3 sont nettement distincts de ceux de l'impureté (comme pour 36ES), la zone du proton H_2 est appréciablement perturbée. Il est néanmoins possible de préciser que cette impureté est le composé 21CN^{*}, et d'identifier ses signaux dans cette zone. Parmi les quatre petits massifs du proton H_2 de 38CN, en considérant un classement par déplacements

* Les signaux du groupement CH_3 ($\delta = 1,11$), du proton H_1 ($\delta = 2,2$) et des protons H_i et H_j permettent de confirmer cette identification de l'impureté.

chimiques croissants, le second est situé hors de tout signal du composé 21CN, et sa largeur à mi-hauteur est de l'ordre de 2 Hz ; ceci serait compatible avec une structure triplet analogue à celle observée pour 36ES, donc avec la manifestation simultanée de couplages $^4J_{2i}$ et $^5J_{2j}$.

Pour les composés 25 et 26, l'attribution des déplacements chimiques des protons du cycle résulte de la localisation des signaux du proton H_1 qui, étant couplé à quatre autres noyaux, se manifeste dans le spectre R.M.N. (spectres n° 20 et 21) par de nombreuses raies relativement peu intenses.

Pour les isomères cis 260H et 26Cl, le massif correspondant à H_1 est nettement séparé des signaux des deux autres protons H_2 et H_3 ; ceux-ci sont identifiés en considérant que la plus grande constante de couplage correspond à J_{gem} (comparaison avec 21ES et 22ES). Pour les isomères trans 230H et 25Cl, les spectres sont plus complexes (spectre n° 21) car les déplacements chimiques δ_1 et δ_3 sont peu différents, ce qui est confirmé par l'étude des spectres du composé 250H en présence d' $Eu(FOD)_3D_{27}$ pour trois rapports de concentration $\frac{\text{métal}}{\text{ligande}} = 6.63, 10^{-4}$; $1.3, 10^{-3}$; $1.95, 10^{-3}$; pour le rapport de concentration intermédiaire, les trois massifs sont nettement séparés (spectre n° 22) ce qui permet la détermination de tous les paramètres.

La similitude des spectres des composés 250H et 25Cl en l'absence d' $Eu(FOD)_3D_{27}$ a été utilisée pour une première attribution du spectre de 25Cl ; les paramètres obtenus après itération ne correspondent qu'à des valeurs approchées étant donné les recouvrements de nombreuses raies.

Les valeurs élevées des déplacements chimiques δ_1 des composés 260H et 26Cl résultent, comme pour le composé 22ES de l'effet d'anisotropie diamagnétique du groupement méthyle anti par rapport à ce proton pour le conformère ea'.

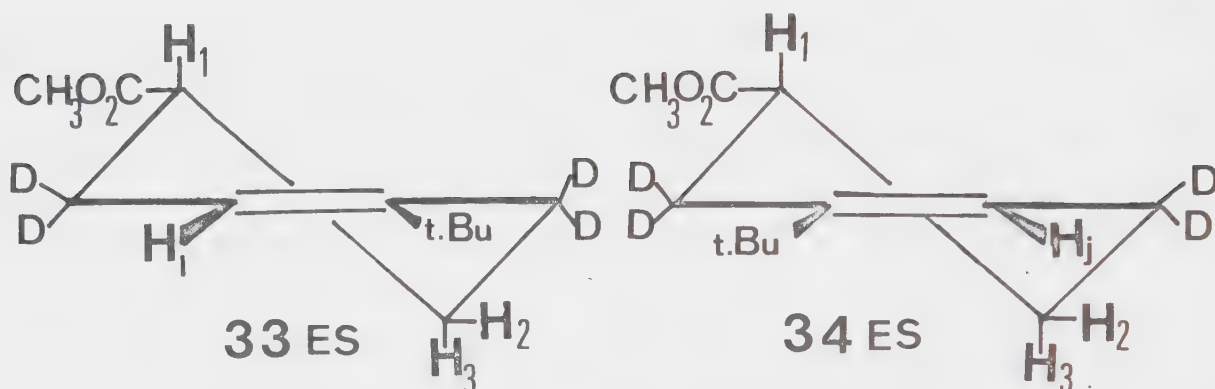
Les déplacements chimiques des protons exocycliques H_k et H_l (schéma 4) ne peuvent pas être attribués dans le cas des composés 260H et 26Cl car les deux constantes de couplage

vicinales (avec le proton H_1) sont trop peu différentes ; ceci résulte vraisemblablement d'un peuplement à peu près égal des conformères e_β et e_γ ; les valeurs relativement élevées des deux constantes suggèrent un faible peuplement du conformère e_α pour lequel le groupement Y est effectivement syn-1,3 avec le méthyle axial. Par contre, pour les composés 25OH et 25Cl en admettant un faible peuplement du conformère e_β (Y syn-1,3 avec le méthyle équatorial), le proton H_k est identifié avec le signal H_5 qui implique la plus grande des deux constantes de couplage avec H_1 ; en effet, seul le proton H_k peut être anti par rapport à H_1 (conformère e_γ) ; l'inégalité $\delta_{H_5} < \delta_{H_4}$ est également en accord avec cette attribution (H_1 toujours anti par rapport à une liaison C-C).

III-2,1,2 - Autres cyclohexènes

Les spectres R.M.N. des composés 31ES et 31CN ont déjà été décrits (4) ; le spectre du composé 32ES, obtenu par condensation diénique entre l'acrylate de méthyle et le diméthyl-2,3 butadiène-1,3 D_4 -1,1,4,4, se présente comme un spectre ABX, analogue à celui du composé 31ES.

Enfin, les spectres des deux isomères 33ES et 34ES (spectres N° 23 et 24) permettent aisément de les distinguer. En effet, l'isomère obtenu préférentiellement (33ES) dans la condensation diénique, et ayant le temps de rétention en C.P. P.V. le plus grand (cf. partie expérimentale), est celui qui présente, pour les protons H_1 , H_2 et H_3 , un système ABX "pur". Par contre, le spectre de l'autre isomère (34ES) montre un dédoublement des raies du proton H_2 , et un élargissement de la raie du proton éthylénique, caractéristiques d'un couplage $^4J_{2j}$ qui ne peut se manifester que pour cet isomère. Cette identification est en accord avec celle réalisée par voie chimique (21).



III-2,2 - Constantes de couplage et équilibres conformationnels
(Tableau III-IV).

Les constantes J_{13} des composés 21ES et 22ES (schéma 4) ont toutes les deux des valeurs élevées, supérieures à celles des composés cyclohexaniques 01ES, 11ES et 13ES alors que ceux-ci sont conformationnellement homogènes à plus de 98 %. Il est donc nécessaire de considérer que les constantes spécifiques J_{aa} pour les positions 4,5 du cyclohexène sont supérieures à celles du cyclohexane ; à l'appui de cette remarque, citons les valeurs calculées ($13,5 < J_{aa} < 14,0$ Hz) pour le méthyl-3 cyclohexène et le diméthyl-3,6 cyclohexène à partir de la variation thermique des paramètres R.M.N. de modifications isotopiques de ces molécules (22)*

* L'utilisation de la constante de couplage spécifique J_{aa} du cyclohexane (5) par ZEFIROV et al. (23, 24) comme constante spécifique J_{aa} en position 4,5 pour l'étude de dérivés cyclohexéniques 4,5 disubstitués, conduit à une sous estimation de la valeur du ΔG° associé à l'équilibre conformationnel, ainsi que de la population des conformères diaxiaux.

Pour estimer ces constantes spécifiques J_{aa} , nous pouvons apprécier les équilibres conformationnels des isomères trans 21ES et 250H sur la base d'un bilan énergétique impliquant les ordres de grandeur des enthalpies libres conformationnelles ($-\Delta G_x^\circ$) des groupements (Tableau III-V), et en négligeant l'interaction $I_{e,e}$ entre les deux groupements situés en 3 et 4, hypothèse raisonnable puisque l'angle dièdre correspondant est nettement supérieur à 60° ($\phi_{ee} = 73^\circ$ pour le cyclohexène, réf. 25).

En utilisant les valeurs expérimentales J_{13} , les fractions molaires ainsi calculées, et en admettant $2 < J_{ee} < 5$ Hz, nous calculons les ordres de grandeur suivants :

$$\underline{21ESee'}: 13,2 < J_{aa} < 13,4 \text{ Hz} \quad ; \quad \underline{250Hee'}: 10,9 < J_{aa} < 11,1 \text{ Hz}$$

Pour les conformères 22ES et 260H, le groupement méthyle de la position 3 est en position pseudoaxiale et il exerce vraisemblablement un effet d'exaltation (environ + 0,7 Hz) de la constante J_{aa} des protons voisins (positions 4,5) comparable à celui déjà évoqué à propos du conformère 02ESE. Dans ces conditions, les équilibres conformationnels des composés 22ES et 260H peuvent être estimés à partir des valeurs des constantes spécifiques :

$$\underline{22ES} \quad : \quad J_{aa} \simeq 14,0 \text{ Hz} \quad ; \quad 2 < J_{ee} < 5 \text{ Hz}$$

$$\underline{260H} \quad : \quad J_{aa} = 11,7 \text{ Hz} \quad ; \quad 2 < J_{ee} < 5 \text{ Hz}$$

Equilibre	$\underline{22ESa'} \rightleftharpoons \underline{22ESae'}$	$\underline{260Hea'} \rightleftharpoons \underline{260Hae'}$
(kcal.mole ⁻¹)	$1,18 < \Delta G^\circ < 1,36$	$0,8 < \Delta G^\circ < 1,1$

T A B L E A U

PARAMETRES R.M.N. DES
(déplacements chimiques
constantes de couplage
T =

	<u>21ES</u>	<u>22ES</u>	<u>21CN</u>	<u>22CN</u>	<u>23ES</u>	<u>24ES</u>	<u>23CN</u>	<u>24CN</u>	<u>25OH</u>	
δ_1	1,99	2,63	2,19	2,77	2,35	2,61	2,61	2,90	1,20	2,8
δ_2	1,79	1,58	2,00	1,89	1,71	1,79	1,80	2,00	1,66	3,1
δ_3	1,58	1,68	1,74	1,75	1,57	1,64	1,75	1,71	1,21	2,6
δ_i	5,35	5,50	5,46	5,41	5,39	5,60	5,63	5,59	5,35	6,6
δ_j	5,50	5,50	5,65	5,61	5,49	5,60	5,81	5,75	5,50	6,8
δ_4	-	-	-	-	-	-	-	-	3,50	6,3
δ_5	-	-	-	-	-	-	-	-	3,32	6,1
J_{12}	2,0	12,9	3,0	6,9	3,90	6,3	3,8	3,9	3,3	
J_{13}	12,7	0,1	11,4	3,2	10,8	4,1	8,5	3,2	10,4	
J_{23}	-12,7	-13,4	-13,5	-13,3	-13,0	-13,9	-13,3	-13,4	-13,5	
J_{ij}	10,0	-	10,4	10,8	10,4	-	10,6	10,6	10,2	
J_{li}	-	-	-	0,5	-	(0,6)	-	1,3	-	
J_{2j}	0,8	-	0,8	0,5	0,6	(0,6)	-	1,3	0,7	
J_{ID}	1,5	(0,8)	1,4	-	1,0	-	0,7	-	-	
J_{14}	-	-	-	-	-	-	-	-	3,7	
J_{15}	-	-	-	-	-	-	-	-	6,6	
J_{45}	-	-	-	-	-	-	-	-	-10,7	

(a) spectre enregistré dans CCl_4 avec un rapport $\frac{M}{L} = 1,30 \cdot 10^{-3}$;
M = (Eu(FOD)₃ D₂₇)

III - IV

COMPOSES CYCLOHEXENIQUES

δ par rapport au T.M.S.;
J en Hz ; solvant CS₂ ;
303°K)

<u>260H</u>	<u>25C1</u>	<u>26C1</u>	<u>36ES</u>	<u>38CN</u>	<u>33ES</u>	<u>34ES</u>	<u>31ES</u>	<u>32ES</u>	<u>31CN</u>
1,75	1,53	1,92	2,35	2,54	2,31	2,43	2,38	-	2,60
1,27	1,78	1,37	1,89	2,04	1,89	1,88	1,82	-	1,86
1,44	1,44	1,51	1,18	1,33	1,50	1,57	1,55	-	1,74
5,50	5,35	5,50	5,58	5,50	5,35	-	-	-	-
5,50	5,50	5,50	5,58	5,50	-	5,34	-	-	-
3,39	3,52	3,40	-	-	-	-	-	-	-
3,30	3,38	3,42	-	-	-	-	-	-	-
10,3	2,5	10,8	2,6	2,7	3,3	3,2	2,6	3,3	3,0
3,7	8,7	2,9	13,2	12,6	11,7	10,9	11,8	11,7	9,1
-12,6	-12,0	-13,2	-13,2	-12,8	-12,9	-13,0	-12,7	-12,7	-13,3
-	10,2	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	0,8 ^b	(0,8) ^b	-	-	-	-	-
-	0,7	-	0,8 ^c	(0,8) ^c	-	0,7	-	-	-
-	-	-	1,8 ^d	1,7 ^d	-	-	-	-	-
7,6	3,8	8,2	-	-	-	-	-	-	-
7,3	6,2	7,2	-	-	-	-	-	-	-
-10,7	-11,1	-10,8	-	-	-	-	-	-	-

(b) ⁴J_{2i} ; (c) ⁵J_{2j} ; (d) J_{3D} .

T A B L E A U III-V

EQUILIBRES CONFORMATIONNELS DES COMPOSES 21ES ET 25OH.

groupement (position)	CH ₃ (3)	COOCH ₃ (4)	CH ₂ OH (4)
- ΔG_X° (réf.) (kcal.mole ⁻¹)	0,6 (22)	1,0 (4,26)	0,9 (22)
Equilibre	$\underline{21ESee'} \rightleftharpoons \underline{21ESaa'} \quad \underline{25OHee'} \rightleftharpoons \underline{25OHaa'}$		
ΔG° (kcal.mole ⁻¹) $\rightleftharpoons$ (- ΔG_X°)	1,6 ($x_e = 0,94$)	1,5 ($x_e = 0,92$)	

Pour les composés substitués par un groupement $X = \text{COOCH}_3$, la constante de couplage spécifique $^3J_{aa}$ (entre les protons des carbones 4 et 5) doit être de l'ordre de 13 à 14 Hz ; le passage au substituant $X = \text{CN}$, plus électronégatif ne doit pas affecter très sensiblement cette constante (-0,2 Hz environ)(7). Les composés 21ES, 22ES, 36ES et 38CN impliquent des constantes vicinales J_{13} (J_{12} pour 22ES) supérieures à 12,5 Hz ; en conséquence, ils doivent être considérés comme conformationnellement homogènes ou, tout au moins, leurs équilibres conformationnels sont nettement déplacés vers le conformère à groupement X équatorial. Pour les composés 21ES, 36ES et 38CN, cette conclusion est confirmée qualitativement (Tableau III-IV) par la manifestation de couplages à longues distances (4J et $^5J \approx 0,8$ Hz) et par l'observation de valeurs élevées des couplages $^3J_{1D}$ (1,5 à 1,8 Hz) correspondant à des constantes $^3J_{HH}$ de l'ordre de 9,8 à 11,7 Hz. Ces dernières valeurs situent l'ordre de grandeur de la constante de couplage spécifique $^3J_{aa}$, au niveau de la liaison C_3C_4 ; l'importante différence avec la constante $^3J_{aa}$ au niveau de la liaison C_4C_5 (voir ci-dessus) est justifiée par des données expérimentales (27) et des calculs (18) ; elle résulte, en partie, de

la différence entre les angles de torsion (28) : $\phi(C_3C_4) \approx 44^\circ$, $\phi(C_4C_5) \approx 61^\circ$ (valeurs en accord avec la géométrie déterminée par spectrométrie microonde)(29).

III-2,2,1 - Isomères trans

Pour le composé 21CN, la valeur (11,4 Hz) de la constante J_{13} peut être utilisée pour apprécier l'équilibre conformationnel entre conformères ee' et aa' (Tableau III-VI), en admettant pour les constantes spécifiques $^3J_{HH}$ les valeurs 13,0 Hz (conformère ee') et 4,0 Hz (conformère aa') ; l'hypothèse relative à cette dernière valeur a peu d'influence sur la valeur de ΔG° . Le résultat est qualitativement compatible avec les valeurs des enthalpies libres conformationnelles des groupements (-0,6 et 0,0 kcal.mole⁻¹ respectivement pour CH_3 (22) et pour CN (4) et avec la faible importance des interactions gauches entre ces substituants (11)

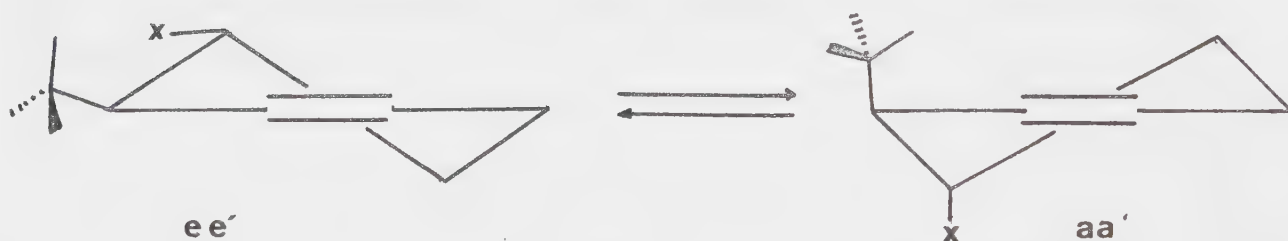
T A B L E A U III-VI

EQUILIBRES CONFORMATIONNELS DES ISOMERES TRANS.



R	X		$X_{ee'}$	$G_{aa'}^\circ - G_{ee'}^\circ$ (kcal.mole ⁻¹)
$(CH_3)_3C$	$COOCH_3$	<u>23ES</u>	0,75	0,7
$(CH_3)_3C$	CN	<u>23CN</u>	0,50	0,0
CH_3	$COOCH_3$	<u>21ES</u>	$\approx 1,0$	-
CH_3	CN	<u>21CN</u>	0,82	0,9
CH_3	CH_2OH	<u>25OH</u>	0,92	1,5

Pour les composés 23ES et 23CN, alors que la présence d'un groupement t-butyle laissait espérer un blocage conformationnel, les valeurs expérimentales des constantes de couplage J_{13} (respectivement 10,8 et 8,5 Hz) et J_{1D} sont incompatibles avec la présence d'un seul conformère (ee' ou tout autre), et mettent ainsi en évidence une hétérogénéité conformationnelle d'autant plus accentuée que le groupement voisin du t-butyle a des contingences stériques plus faibles. En admettant que l'équilibre intervient entre les conformères ee' et aa' (groupement t-butyle pseudoaxial), nous l'avons estimé (Tableau III-VI) en utilisant les constantes de couplage spécifiques considérées pour le composé 21CN.



L'hypothèse relative à la structure du conformère en équilibre avec le conformère ee' peut être étayée par la comparaison des valeurs expérimentales des constantes $^3J_{1D}$ (respectivement 1,0 et 0,7 Hz pour 23ES et 23CN) avec les valeurs calculées (respectivement 1,3 et 0,9 Hz) dans le cadre de cette hypothèse*. Compte tenu de l'imprécision des valeurs expérimentales de J_{1D} ($\pm 0,2$ Hz), la prévision est satisfaisante** ;

* Calcul à partir des fractions molaires $x_{ee'}$ (Tableau III-VI) et des constantes de couplage spécifiques $(J_{1D})_{ee'} = 1,7$ Hz (constante de 38CN) et $(J_{1D})_{aa'} = 0,15$ Hz (relation de KARPLUS et angle de torsion $\approx 45^\circ$)(28).

** Une confirmation quantitative a récemment été obtenue à partir des constantes $^3J_{HH}$ correspondantes, déterminées par l'analyse des spectres des R-3 X-4acétoxy-1 cyclohexènes (D₂-6, 6)(avec R = t-Bu, CH₃ et X = CN, COOCH₃) (30)

néanmoins, elle n'exclut pas que le conformère considéré implique une "axialité" moins prononcée du groupement t-butyle, par exemple pour la forme appelée "sofa" (angle de torsion au niveau C_2-C_3 $\phi \approx 0^\circ$)(28).

III-2,2,2 Isomères cis

Les constantes J_{13} de type J_{ae} de ces composés sont "a priori" peu sensibles aux équilibres conformationnels. La comparaison de ces constantes pour 22ES, 22CN, 24ES et 24CN met en évidence (Tableau III-IV) une dispersion des valeurs qui conduit aux remarques suivantes :

1) pour le composé 22ES, la constante de couplage expérimentale (2,1 Hz) correspond à celle d'un conformère à groupement $COOCH_3$ équatorial (cf. paragraphe précédent).

2) pour les deux composés impliquant le groupement cyano (22CN et 24CN), les constantes J_{13} sont égales (3,2 Hz) ; la différence avec la constante J_{13} de 22ES résulte principalement de la préférence conformationnelle opposée des substituants et à un degré moindre de leur différence d'électronégativité.(7)

3) par contre, la valeur élevée (4,1 Hz) de la constante J_{13} de 24ES ne peut provenir que d'une déformation géométrique associée à la forte interaction gauche entre les groupements $(CH_3)_3C$ et $COOCH_3$.

Les valeurs élevées des constantes $^4J_{1i}$ et $^4J_{2j}$ (1,3 Hz) du composé 24CN mettent en évidence un peuplement très nettement préférentiel du conformère ae' à groupement cyano axial.

Les constantes J_{12} sont des moyennes, pondérées par les fractions molaires, des constantes spécifiques J_{aa} et J_{ee} . Elles permettent donc de déceler une hétérogénéité conformationnelle marquée pour les composés 22CN et 24ES dont les constantes J_{13} (respectivement 6,3 et 6,9 Hz) sont nettement supérieures à la valeur maximale de la constante spécifique J_{ee} ($\leq 3,9$ Hz = J_{12} de 24CN).

L'ordre de grandeur des différences d'enthalpie libre entre conformères ea' (X équatorial) et ae' (X axial) peut être évalué à partir de la constante J_{aa} (13,0 Hz) et des constantes J_{ee} . Pour le composé 24ES compte tenu de la valeur élevée de J_{ae} , la constante J_{ee} doit être relativement faible (≈ 2 Hz) ; par contre, pour le composé 22CN, cette constante doit être peu différente de celle du composé 24CN (3,9 Hz).

$$\begin{array}{lll} \text{24ES} & x_{ae} \approx 0,6 & G_{ea}^{\circ} - G_{ae}^{\circ} \approx 0,3 \text{ kcal.mole}^{-1} \\ \text{22CN} & \approx 0,7 & \approx 0,5 \end{array}$$

III-2.2.3 - Composés 33ES et 34ES.

Les constantes de couplage vicinales de ces composés peuvent être comparées entre elles et avec celles de l'éthoxycarbonyl-4 cyclohexène ($D_4-3,3,6,6$)(4) 31ES et du diméthyl-1,2 méthoxycarbonyl-4 cyclohexène ($D_4-3,3,6,6$)(4) 32ES (Tableau III-4).

Pour le composé 31ES, et pour le méthoxycarbonyl-4 cyclohexène (26), il a été montré que le conformère à groupement COOR équatorial est le plus stable (peuplé à 85 % environ). La comparaison des constantes de couplage J_{13} des quatre composés montre que la substitution des protons éthyléniques par des groupements plus ou moins encombrants a peu d'influence sur l'équilibre conformationnel. Toutefois, la diminution ($\approx 0,8$ Hz) de la constante J_{13} pour 34ES met en évidence une déstabilisation de $0,3 \text{ kcal.mole}^{-1*}$ du conformère équatorial (peuplé à

* Cette estimation est peu dépendante des hypothèses sur les constantes de couplage spécifiques $^3J_{aa}$ et $^3J_{ee}$.

78 % environ). Pour interpréter ce résultat, nous pouvons envisager la manifestation d'un "effet de butoir" du groupement t-butyle, effet qui serait transmis par le deutérium pseudo-équatorial du carbone 3.

D'autre part, les constantes J_{12} (de type J_{ae}) des composés 32ES, 33ES et 34ES sont supérieures (0,7 Hz environ) à celles des composés 31ES, 36ES et 38CN.

Ces constantes étant particulièrement sensibles à la géométrie du cycle, nous pouvons envisager que la substitution des protons éthyléniques provoque un aplatissement du cycle qui peut être évalué à $3,5^\circ$ ($\Delta\phi$ calculé à partir de ΔJ selon la procédure du paragraphe III-1,2,1 p. 65).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) CH.C. PRICE et CH.D. BEARD - J. Amer. chem. Soc., 92, 5921 (1970).
- (2) F.A.L. ANET, H.H. LEE et J.L. SUDMEIER - J. Amer. chem. Soc., 89, 4431 (1967).
- (3) H. BOOTH, in J.W. EMSLEY, J. FEENEY and L.H. SUTCLIFFE (Eds). Progress in N.M.R. Spectroscopy, vol. 5, Pergamon Press, Oxford, p. 242 (1969).
- (4) J.P. AYCARD, H. BODOT, R. GARNIER, R. LAURICELLA et G. POUZARD - Org. Magn. Resonance, 2, 7 (1970).
- (5) E.W. GARBISCH, J.R. MICHAEL et G. GRIFFITH - J. Amer. chem. Soc., 90, 6543 (1968).
- (6) P.R. WELLS - Prog. phys. Org. chem. - 6, 111 (1968).
- (7) G. POUZARD, M. RAJZMANN, H. BODOT et L. PUJOL - Org. Magn. Resonance, 2, 209 (1973).
- (8) H. VAN KONINGSVELD - Acta Cryst, 28, 1189 (1972).
- (9) R. PARTHASARTHY, J. OHRT, H.B. KAGAN et J.C. FIAUD - Tetrahedron 28, 1529 (1972).
- (10) PL. JOHNSON, C.J. CHEER, J.P. SCHAEFER, V.J. JAMES et F.H. MOORE - Tetrahedron 28, 2893 (1972).
- (11) M. TICHY et J. SICHER - Coll. Czech. chem. commun., 33, 68 (1968).
- (12) H. BOOTH et P.R. THORNBURROW - Chem. Ind. (London) 685 (1968).
- (13) J.D. REMIJNSE, B.G.M. VANDEGINSTE et B.H. WEPSTER - Rec. Trav. chim., 92, 804 (1973).
- (14) V.R. HADDON et L.M. JACKMAN - Org. Magn. Resonance, 7, 333 (1973).
- (15) M. TICHY, A. ORAHOVATS et J. SICHER - Coll. Czech, chem. Commun., 35, 459 (1970).
- (16) J.P. AYCARD, H. BODOT et R. LAURICELLA - Bull. Soc. Chim. France, 3516 (1969).
- (17) J.P. AYCARD - Thèse de spécialité (chimie organique) Marseille (1969).
- (18) G. POUZARD - C.R. Acad. Sci. Paris, Série C, 274, 1633 (1972).
- (19) T. INUKAI et T. KOJIMA - J. Org. chem., 32, 869 (1967).

- (20) M. BARFIELD et S. STERNHELL - J. Amer. chem. Soc., 94, 1905 (1972).
- (21) I.N. NAZAROV, Yv. A. TITOV et A.I. KUZNETSOVA - Izv. Akad. Nauk SSSR, 1595 (1959).
- (22) B.L. HAWKINS - Ph. D. Thesis, University Microfilms, Ann. Arbor, Michigan n° 70-15738.
- (23) NS.ZEFIROV, N.M. VIKTOROVA, S.P. KNYASEV, N.M. SERGEYEV - Tetrahedron Letters, 1091 (1972)
- (24) N.M. VIKTOROVA, S.P. KNYASEV, N.S. ZEFIROV, Yv.D. GAVRILO G.M. NIKOLAEV and V.F. BYSTROV - Org. Magn. Resonance, 6, 236 (1974).
- (25) R. BUCOURT et D. HAINAUT - Bull. Soc. chim. France, 1366 (1965)
- (26) N.S. ZEFIROV, V.N. CHEKULAEVA et A.I. BELOZEROV - Tetrahedron, 25, 1977 (1969).
- (27) R.J. ABRAHAM, H. GOTTSCHALCK, H. PAULSEN et W.A. THOMAS, J. Chem. Soc., 6268 (1965)
- (28) R. BUCOURT, E.L. ELIEL and N. ALLINGER (Eds) - Topics in Stereochemistry, vol. 8, John Willey and sons New-York, p. 159 (1974).
- (29) T. OGATA et K. KOZIMA - Bull. Chem. Soc. Japan, 33, 68 (1968).
- (30) R. LAFRANCE, J.P. AYCARD et H. BODOT - Journée chimie organique Orsay, Septembre 1974, l'actualité chimique p. 57 septembre 1974.
Org. Magn. Resonance (soumis pour publication).

C H A P I T R E I V

EQUILIBRES ENTRE STEREOISOMERES. INTERACTIONS GAUCHES.

IV-1. SERIE CYCLOHEXANIQUE.

IV-2. SERIE CYCLOHEXENIQUE.

IV-3. COMPOSES TRISUBSTITUES PRESENTANT DEUX INTERACTIONS
GAUCHES.

L'étude R.M.N. développée dans le chapitre précédent a permis d'évaluer les équilibres conformationnels des molécules impliquant des interactions gauches. Les différences d'enthalpie libre entre conformères, et celles entre stéréoisomères ($\Delta G_{\text{épim}}^{\circ}$) que nous abordons ici, nous permettent (cf. Tableau IV-I) :

- d'évaluer dans chaque série, chacune des interactions gauches entre groupements vicinaux (en position 1,2 sur le cyclohexane : 3,4 et 4,5 sur le cyclohexène) lorsque les diastéréoisomères ne sont pas conformationnellement bloqués ;

- d'accéder à la valeur de la différence des interactions gauches ($I_{\text{ae}} - I_{\text{ee}}$), lorsque les équilibres conformationnels des isomères trans sont fortement déplacés vers l'un des conformères.*

Pour la très grande majorité des structures diastéréoisomères, nous avons réalisé les expériences de mise en équilibre selon les méthodes habituelles (1,2) (cf. partie expérimentale),

- par action de RNa dans ROH pour les monoesters et les diesters ($R = \text{CH}_3$ ou C_2H_5),

- par action de t-BuOK dans t-BuOH pour les nitriles.

Les constantes d'équilibre ainsi déterminées, et les différences d'enthalpie libre qui leur sont associées sont groupées dans les Tableaux IV-I et IV-5. Toutefois, les expériences n'ont pu être réalisées pour les méthyl-2 cyanocyclohexane cis (O2CN) et trans (O1CN), ni pour les diméthyl-3,4 méthoxy-

* Ce qui est habituellement évoqué sous le nom de blocage conformationnel, et qui correspond en fait à notre incapacité de déterminer avec précision de très faibles pourcentages d'un diastéréoisomère en mélange avec l'autre.

TABLEAU IV-I

CONSTANTES D'EQUILIBRE EXPERIMENTALES ET $\Delta G_{\text{épim.}}^{\circ}$
 (en Kcal.mole⁻¹) DES COMPOSES DISUBSTITUES.

EQUILIBRE A $\rightleftharpoons$ B	K x 10 ²	$\Delta G_{\text{épim.}}^{\circ}$	Réf.
<u>01ES</u> $\rightleftharpoons$ <u>02ES</u>		1,68 $\pm$ 0,02	3
<u>03ES</u> $\rightleftharpoons$ <u>04ES</u>	12,9 $\pm$ 0,4	1,43 $\pm$ 0,02	
<u>03CN</u> $\rightleftharpoons$ <u>04CN</u>	807 $\pm$ 0,3	-1,47 $\pm$ 0,02	
<u>11ES</u> $\rightleftharpoons$ <u>12ES</u>	6,16 $\pm$ 0,3	1,94 $\pm$ 0,04	8
<u>15ES</u> $\rightleftharpoons$ <u>16ES</u>	17,1 $\pm$ 0,2	1,24 $\pm$ 0,1	6
<u>15CN</u> $\rightleftharpoons$ <u>16CN</u>	76,5 $\pm$ 0,4	0,19 $\pm$ 0,01	3
=====			
<u>21ES</u> $\rightleftharpoons$ <u>22ES</u>	24,1 $\pm$ 0,2	0,95 $\pm$ 0,02	
<u>21CN</u> $\rightleftharpoons$ <u>22CN</u>		0,23 $\pm$ 0,02	
<u>23ES</u> $\rightleftharpoons$ <u>24ES</u>	1,0 $\pm$ 0,3	3,2 $\pm$ 0,2	
<u>23CN</u> $\rightleftharpoons$ <u>24CN</u>	40,7 $\pm$ 0,3	0,63 $\pm$ 0,02	
<u>55ES</u> $\rightleftharpoons$ <u>56ES</u> [*]	11,8	1,4	

ES $\rightarrow$ Solvant éthanol, (C₂H₅ONa) = 0,8 mole.l⁻¹, T = 78,5°C
 CN $\rightarrow$ Solvant t-butanol, ((CH₃)₃CONa) = 3 mole.l⁻¹, T = 82,0°C

* Pour ce couple de stéréoisomères (solvant méthanol ;
 (CH₃ONa) = 0,8 mole.l⁻¹, T = 65,0°C), les fractions molaires
 ont été obtenues directement à partir des surfaces des pics
 chromatographiques sans corrections (cf. partie expérimentale).

carbonylcyclohexanes (13ES et 14ES). En effet, il n'a pas été possible de séparer les diastéréoisomères en C.P.P.V., malgré l'utilisation de diverses phases stationnaires.

Ces résultats seront discutés en termes d'interactions gauches successivement pour les séries cyclohexanique et cyclohexénique ; dans ce dernier cas, les molécules n'étant pas bloquées, les données relatives aux équilibres conformationnels seront également utilisées.

Ensuite, nous envisagerons les mises en équilibre des diéthoxycarbonyl-1,2 t-butyl-3 cyclohexane (41ES → 44ES) et des diéthoxycarbonyl-4,5 t-butyl-3 cyclohexène (51ES → 54ES) pour lesquels nous ne disposons pas des données structurales (étude R.M.N.), mais qui permettent d'aborder qualitativement le problème de l'additivité des interactions gauches. Enfin, en conclusion, nous essayerons de dégager une interprétation plus générale des facteurs qui régissent les interactions gauches, par confrontation des données expérimentales obtenues pour les deux séries.

IV-I. SERIE CYCLOHEXANIQUE

Si l'on compare la valeur de $\Delta G_{\text{épi}}^{\circ}$ (Tableau IV-I) des composés présentant une interaction gauche t-Bu ... X (couples 03 / 04) avec celle des composés de référence (couples 15 / 16), il apparaît une très grande différence pour X = CN. En effet, dans ce cas, l'isomère cis (04CN) est beaucoup plus stable que l'isomère trans (03CN) :

$$\Delta(\Delta G_{\text{épi}}^{\circ}) = \Delta G_{\text{épi}}^{\circ}(\underline{03/04}) - \Delta G_{\text{épi}}^{\circ}(\underline{15/16}) \approx -1,7 \text{ kcal.mole}^{-1}$$

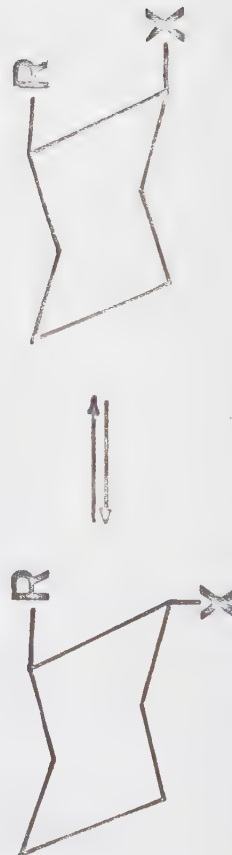
Ce renversement de stabilité (cis/trans) est plus accentué que celui mis en évidence pour le substituant X = OH ($\Delta(\Delta G_{\text{épi}}^{\circ}) \approx 1,1 \text{ kcal.mole}^{-1}$) (3).

Tableau IV,2:

Différences entre les interactions gauches (lae - lee) en Kcal.mole⁻¹ en série cyclohexanique

		$\Delta G_x^\circ (^{\circ})$					lae - lee		
		X	COOR'	CN	OH	COOR'	CN	OH	
R									
	H	-1,2 ^{1,2}	-0,2 ²	-0,8 ²	-	-	-	-	
	CH ₃	-2,2 ²	-0,2	-1,1 ²	1,0	0,0	0,3		
	t.Bu	-1,4	+1,5	+0,3 ³	0,2	-1,7	-1,1		

* ΔG° associée au processus



Une autre différence significative apparaît quand on compare le couple 11ES/12ES (structure diméthyl-3,4 cyclohexane) = $\Delta(\Delta G_{\text{épim}}^{\circ}) = + 0,7 \text{ kcal.mole}^{-1}$.

L'interprétation de cette différence a déjà été envisagée dans le chapitre I p. 23 pour illustrer les problèmes de transmission conformationnelle.

L'étude R.M.N. (Chapitre III-I) ayant montré que les composés cyclohexaniques 03 et 04 (ES et CN) sont conformationnellement bloqués sous forme chaise, les valeurs de $\Delta G_{\text{épim}}^{\circ}$ sont utilisées directement (pas de correction d'entropie de mélange) pour calculer les différences entre interactions gauches $I_{\text{ae}} - I_{\text{ee}}$ (cf. relation p. 44). Ces différences sont comparées dans le Tableau IV-II, à celles des couples $\text{CH}_3 \dots \text{X}$ et $\text{t-Bu} \dots \text{OH}$, calculées à partir des données de la littérature. Dans la figure IV-1 les variations de $\Delta I = (I_{\text{ae}} - I_{\text{ee}})$ avec l'encombrement des substituants sont bien mises en évidence.

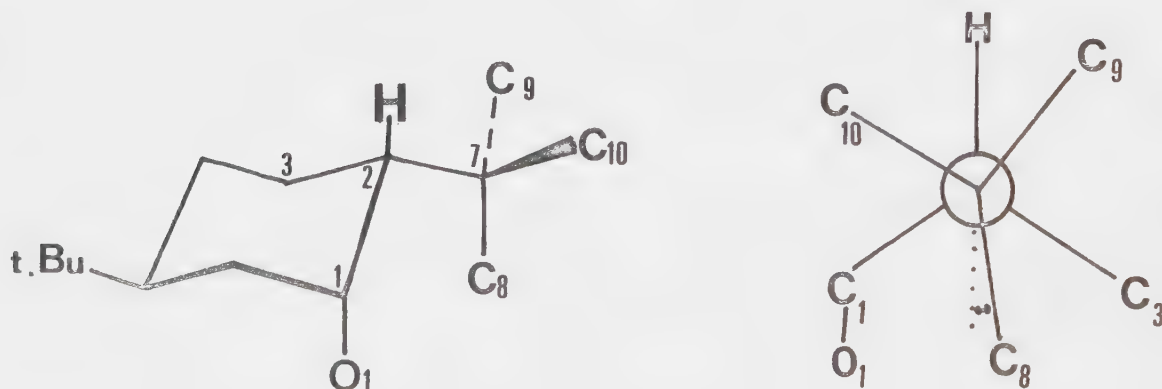
$$1) \Delta I(\text{t-Bu} \dots \text{X}) < \Delta I(\text{CH}_3 \dots \text{X})$$

2) augmentation de $\Delta I(\text{CH}_3 \dots \text{X}) - \Delta I(\text{t-Bu} \dots \text{X})$ pour un encombrement décroissant de X.

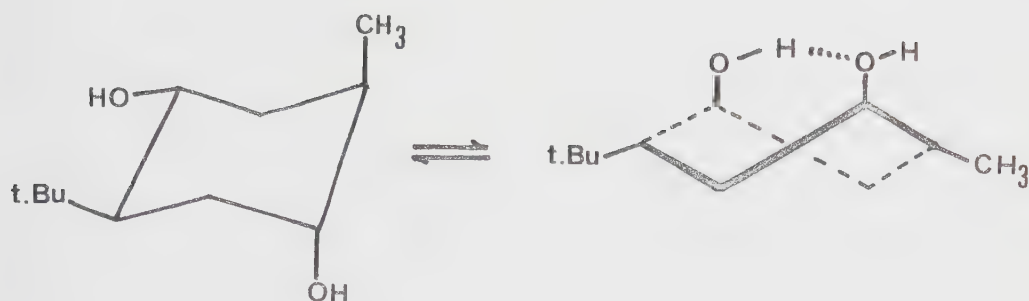
Ces faits sont en désaccord avec les interprétations envisagées précédemment pour les molécules moyennement contraintes. En effet, l'inégalité $I_{\text{ae}} > I_{\text{ee}}$ s'accordait avec celle des angles dièdres $\phi_{\text{ae}} < \phi_{\text{ee}}$ et avec l'ordre croissant des difficultés d'éloignement des substituants vicinaux ($\text{ee} < \text{ae}$) (Chapitre I p. 17).

Pour interpréter ces résultats, le premier point à préciser est celui du signe des interactions gauches $\text{t-Bu} \dots \text{X}$. Même dans les cas extrêmes de $\text{X} = \text{OH}$ et de $\text{X} = \text{CN}$, les deux interactions I_{ae} et I_{ee} doivent être considérées comme répulsives. En effet, à partir de l'étude cristallographique récente (4) du tosylate du di-t-butyl-2,5 cyclohexanol *cis-trans*, c'est-à-dire une structure où intervient l'interaction I_{ae} ($\text{t-Bu} \dots \text{OH}$), il est mis en évidence d'appréciables modifications géométriques par rapport aux structures de molécules de référence

(Tableau I-3) qui montrent un éloignement des substituants en interaction. Ainsi, l'angle $\widehat{C_1C_2C_7}$ est de $117,7^\circ$ contre $114,5^\circ$ en moyenne pour les t-butyl cyclohexanes ne présentant pas de substituant en position vicinale ; par rapport à la conformation décalée, le groupement t-butyle subit une rotation de 12° environ (contre 2° (4)); cette rotation éloigne le carbone C_8 de l'oxygène O_1 (lié à C_1). Malgré ces distorsions, les distances O_1C_8 et O_1C_7 (respectivement $3,52$ et $3,08 \text{ \AA}$) sont nettement inférieures à la somme des rayons de Van der Waals ($3,7 \text{ \AA}$). Les interactions de non liaison correspondantes ne peuvent certainement pas être compensées par l'attraction O_1C_{10} ($6,15 \text{ \AA}$) ou par des attractions intermoléculaires (4).



Cette analyse nous conduisant à une interaction $I_{ae}(t\text{-Bu} \dots OH)$ répulsive, il est raisonnable d'étendre cette conclusion à l'interaction $I_{ae}(t\text{-Bu} \dots CN)$; quant aux interactions ($I_{ee} > I_{ae}$) ; elles sont "a fortiori" répulsives. Une preuve expérimentale complémentaire est apportée par la mise en évidence d'une population non négligeable du conformère croisé pour le t-butyl-2 méthyl-5 cyclohexanediol-1,4 1r, 2t, 4c, 5t (5) :



Un tel équilibre se manifeste car, dans la forme croisée, la molécule échappe à l'interaction gauche I_{ee} (t-Bu ... OH). Le rôle de la liaison hydrogène intramoléculaire n'est certainement pas déterminant ; en effet, si cette liaison réduit la différence d'enthalpie entre conformères (stabilisation de la forme flexible), elle entraîne une diminution des degrés de liberté (rotation autour des liaisons C-O) ; au niveau de la différence d'enthalpie libre, ces deux effets sont antagonistes, et qualitativement de même importance.

L'ordre de grandeur des interactions t-Bu ... X peut être précisé si elles sont considérées comme résultant principalement d'interactions syn-1,3 entre l'un des groupements méthyle (du t-butyle) et le groupement X. En effet, ces dernières sont analogues aux interactions CH_3 ... X syn-1,3 diaxiales sur une structure cyclohexanique (6)



$$I_{1a3a} \quad 2,7 \quad 2,7 \text{ (kcal.mole}^{-1}\text{)}$$

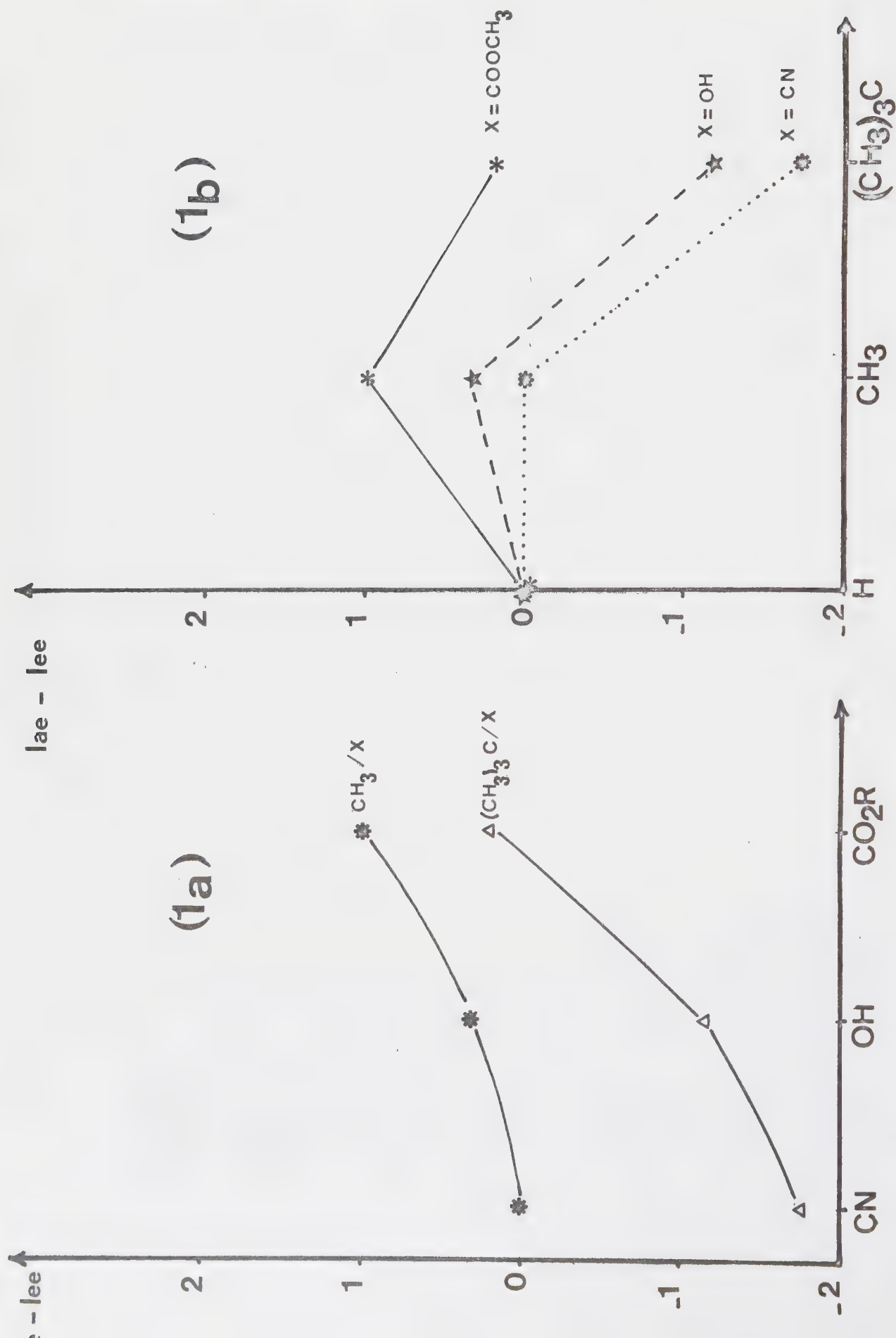
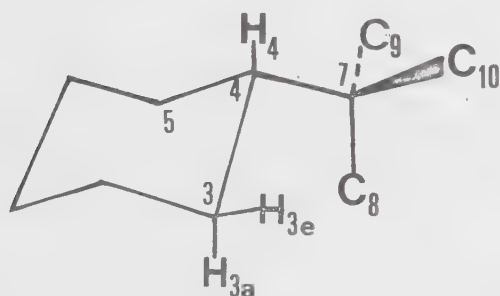


fig 1 : variation de $(I_{ae} - I_{ee})$ en Kcal.mole⁻¹ en fonction de la taille du substituant

Cette façon de considérer le problème nous conduit également à une interprétation simple de l'inégalité des interactions gauches avec un groupement t-butyle ($I_{ae} < I_{ee}$ pour $X = OH$ et CN). En effet, les géométries expérimentales (7) et celles résultant de calculs de mécanique moléculaire (8) de t-butyl-cyclohexanes non substitués en positions vicinales, mettent en évidence une importante modification géométrique au niveau du carbone (C_4) portant le groupement t-butyle (4) ; elle résulte manifestement de la répulsion du méthyle C_8 (anti par rapport à C_4H_4) avec les groupements méthylènes voisins (C_3 et C_5). Cette modification géométrique se traduit entre autres par des variations des angles dièdres $H_3C_3C_4C_7$ et des distances H_3C_7 , H_3C_8 et H_3C_{10} (valeurs calculées à partir des coordonnées de la réf. 7b) :



$$\text{dièdre } H_{3e}C_3C_4C_7 = 67,5^\circ$$

$$\text{dièdre } H_{3a}C_3C_4C_7 = 79,8^\circ$$

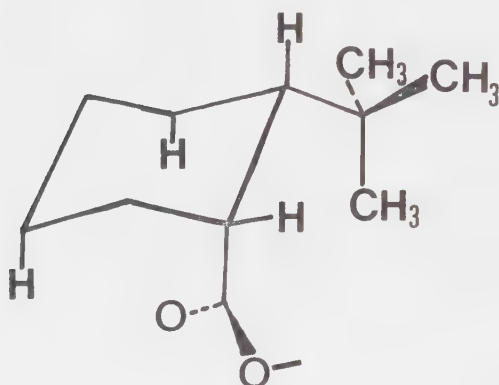
$$H_{3e}C_7 = 2,76 \text{ \AA} ; H_{3e}C_{10} = 2,65 \text{ \AA}$$

$$H_{3a}C_7 = 2,80 \text{ \AA} ; H_{3a}C_8 = 2,73 \text{ \AA}$$

Dans ces conditions, la substitution imaginaire de l'hydrogène H_{3e} par un groupement $X(OH \text{ ou } CN)$ est nettement plus difficile que celle de H_{3a} , en accord avec l'inégalité des interactions gauches.

Pour les interactions t-Bu ... $COOCH_3$, la différence $\Delta I = I_{ae} - I_{ee}$ est faible, et son signe ne peut pas être déterminé avec certitude compte tenu des problèmes d'isomérisation de rotation exocyclique. Néanmoins, il est possible d'interpréter la variation significative de ΔI avec la nature du substituant X (figure IV-1a). En effet, pour les composés O3ES et O4ES, les oxygènes du groupement $COOCH_3$ peuvent être en interaction avec les méthyles du t-butyle, et imposent très vraisemblablement une coplanéité des deux liaisons C-O avec la liaison C-H vicinale. Dans ces conditions, l'isomère cis (O4ES) doit être déstabilisé, car cette contrainte conformationnelle impose à

un des oxygènes de se situer au dessus du cycle en interaction avec les hydrogènes axiaux. Cette contrainte conformationnelle n'existe pas dans les composés de référence pour lesquels il est admis que le carbonyle se situe en position éclipsée par rapport à une liaison C-C (9).



IV-2. SERIE CYCLOHEXENIQUE

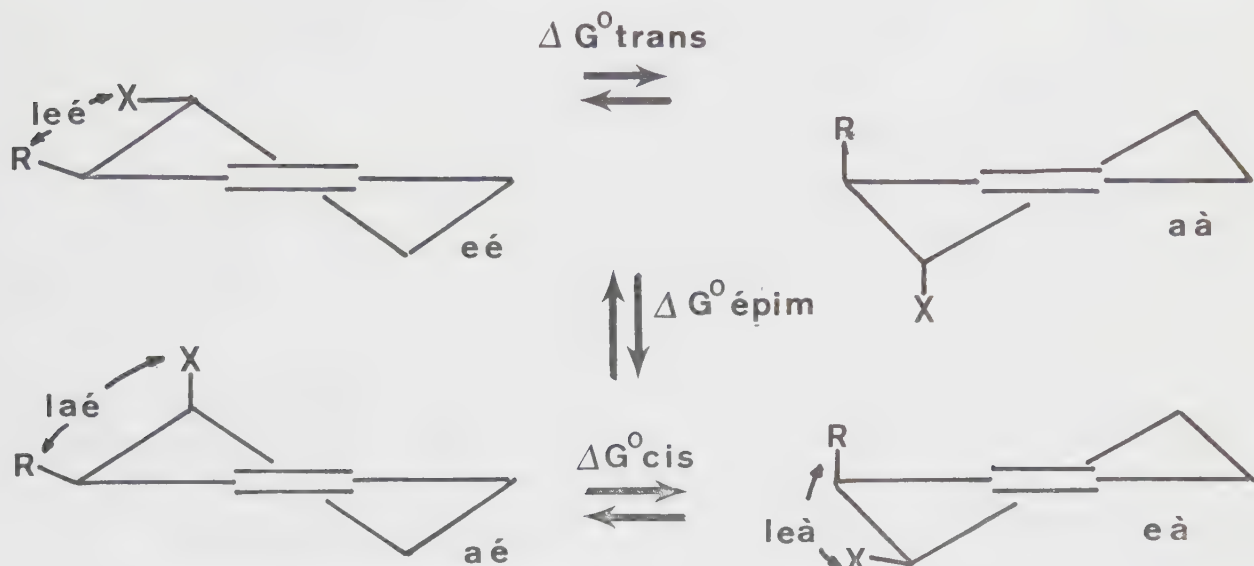
Pour les composés cyclohexéniques-3,4 disubstitués, la mise en évidence d'hétérogénéités conformationnelles marquées pour la majorité des composés, nous conduit d'une part à réexaminer[†] les différences d'enthalpies libres $\Delta G_{\text{épi}}^{\circ}$ entre stéréoisomères et d'autre part à apprécier les ordres de grandeur des diverses interactions gauches dans ces composés (Tableau IV-III).

Pour le premier point, il est en effet indispensable de corriger la valeur expérimentale de $\Delta G_{\text{épi}}^{\circ}$ en calculant la différence d'entropie de mélange $\Delta S_{\text{mel}}^{\circ}$ associée aux équilibres conformationnels. Cette correction est importante seulement pour l'équilibre $\underline{23\text{CN}} \rightleftharpoons \underline{24\text{CN}}$ (première partie Tableau IV-III).

† cf. J.P. AYCARD et H. BODOT - Can. J. Chem., 51, 741 (1973).

TABLEAU IV-III

INTERACTIONS GAUCHES I (en kcal.mole⁻¹).
 $(-\Delta G_{t-Bu}^{\circ}) > 1 \text{ kcal.mole}^{-1}$ (cf. discussion)



trans $\rightleftharpoons$ cis	23ES $\rightleftharpoons$ 24ES	23CN $\rightleftharpoons$ 24CN	21ES $\rightleftharpoons$ 22ES	21CN $\rightleftharpoons$ 22CN
R	(CH ₃) ₃ C	(CH ₃) ₃ C	CH ₃	CH ₃
X	COOCH ₃	CN	COOCH ₃	CN
ΔG_{trans}°	0,7	0,0	1,6	0,9
ΔG_{cis}°	0,3	> 2,0	-1,2	0,5
$\Delta G_{épim}^{\circ}$	3,2	0,63	1,0	+0,23
$(\Delta G_{épim}^{\circ})^*$	3,3	0,17	1,0	+0,32
$I_{ea'} - I_{ae'}$	1,3 - $(-\Delta G_{t-Bu}^{\circ})$	2,0 - $(-\Delta G_{t-Bu}^{\circ})$	-0,8	+0,1
$I_{ae'} - I_{ee'}$	2,3	0,17	+0,4 [†]	+0,2
$I_{ee'}$	0,3 + $(-\Delta G_{t-Bu}^{\circ})$	$(-\Delta G_{t-Bu}^{\circ})$	0	-0,3
$I_{ae'}$	2,6 + $(-\Delta G_{t-Bu}^{\circ})$	0,17 + $(-\Delta G_{t-Bu}^{\circ})$	+1,2	-0,1
$I_{ea'}$	3,9	2,17	+0,4	0

* Valeur corrigée = $\Delta G_{épim}^{\circ} + T \cdot \Delta S_{mél}^{\circ}$; $\Delta S_{mél}^{\circ}$: différence d'entropie de mélange associée aux équilibres conformationnels.

† $(I_{ea'} - I_{ee'})$;

La notation prime est relative au substituant en position 3 (ex. ea' $\rightarrow$ substituant en position 4 équatorial, substituant en position 3 pseudo-axial).

Dans le cadre de l'hypothèse de l'additivité des enthalpies libres conformationnelles ΔG_R° et ΔG_X° (relatives aux positions correspondantes dans le cyclohexène cf. annexe I) et des interactions gauches, il est possible de déterminer celles-ci à partir des relations suivantes :

$$\Delta G_{\text{trans}}^\circ = (-\Delta G_R^\circ) + (-\Delta G_X^\circ) - I_{ee'}, \quad (\text{I})$$

$$\Delta G_{\text{cis}}^\circ = (-\Delta G_R^\circ) - (-\Delta G_X^\circ) + I_{ea'} - I_{ae'}, \quad (\text{II})$$

$$\begin{aligned} (G_{ae'}^\circ - G_{ee'}^\circ) &= (\Delta G_{\text{épipim}}^\circ)^* + X_{aa'} \Delta G_{\text{trans}}^\circ - X_{ea'} \Delta G_{\text{cis}}^\circ \\ &= (-\Delta G_X^\circ) + I_{ae'} - I_{ee'}, \end{aligned} \quad (\text{III})$$

Cette dernière relation est établie en considérant la différence d'enthalpie libre entre les deux conformères les plus stables de chaque diastéréoisomère, c'est-à-dire les conformères ee' et ae' (couples 23/24 et 21CN/22CN).

Pour le couple 21ES/22ES, les conformères ee' et ea' sont les plus stables (cf. note † du tableau IV-III).

Les calculs des interactions gauches (trois inconnues) à partir de trois relations impliquent donc les différences d'enthalpie libre entre conformères $\Delta G_{\text{trans}}^\circ$ et $\Delta G_{\text{cis}}^\circ$ déterminées par R.M.N. (cf. Chapitre III,22), celles entre diastéréoisomères $\Delta G_{\text{épipim}}^\circ$ (cf. Tableau IV-I) ainsi que les enthalpies libres conformationnelles ΔG_R° et ΔG_X° des substituants (cf. annexe I). Les valeurs ainsi calculées des interactions gauches figurent dans le tableau IV-III.

Pour les interactions $\text{CH}_3 \dots \text{X}$ (couples 21/22), les valeurs obtenues sont peu différentes de celles des mêmes interactions en série cyclohexanique (Tableau IV-IV).

TABLEAU IV-IV

COMPARAISON DES INTERACTIONS GAUCHES $\text{CH}_3 \dots \text{X}$ (en kcal.mole^{-1})
EN SERIES CYCLOHEXANIQUE ET CYCLOHEXENIQUE (SUBSTITUANTS EN 3,4).

	X = COOCH_3		X = CN	
				
$(\text{CH}_3)_e \dots \text{X}_e$	0,2	0,0	0,0	-0,3
$(\text{CH}_3)_e \dots \text{X}_a$	1,2	1,2	0,0	-0,1
$(\text{CH}_3)_a \dots \text{X}_e$	0,7	0,4	0,0	0

Pour analyser ces résultats, plusieurs facteurs sont à prendre en considération :

a) les contingences stériques des substituants X, dans les deux séries. Pour le groupement cyano, peu encombrant, les interactions gauches sont soit nulles, soit faiblement négatives^{*} ; elles dépendent donc très peu des autres données structurales ;

b) les différences d'angle dièdre = 55° pour le cyclohexane ; 44° pour le cyclohexène (au niveau de la liaison C_3C_4) ; pour l'interaction $(\text{CH}_3)_e \dots \text{X}_e$, il est effectivement observé une petite variation en bon accord avec celle de l'angle dièdre ϕ_{ee} correspondant ; mais pour les deux autres interactions, ce facteur devrait conduire à des inégalités $I(\text{cyclohexène}) > I(\text{cyclohexane})$;

c) la "plasticité" des cycles (aptitude à la déformation), qui peut être appréciée grâce aux hauteurs de leurs barrières d'inversion ($\approx 6 \text{ kcal.mole}^{-1}$ pour le cyclohexène, $\approx 10 \text{ kcal.mole}^{-1}$ pour le cyclohexane) ; pour les interactions I_{ae} , ce

* Dans la mesure où la valeur $-0,3 \text{ kcal.mole}^{-1}$ pour I_{ee} , (série cyclohexénique) est significative (cf. Chapitre II p. 36) elle peut être expliquée par l'attraction de Van der Waals entre les groupements CH_3 et CN ; cette attraction se manifesterait dans ce cas à cause d'un éloignement plus important de ces substituants (angle dièdre ϕ_{ee} , $\approx 76^\circ$) (11).

facteur doit compenser le précédent puisqu'il est observé $I(\text{cyclohexène}) \approx I(\text{cyclohexane})$;

d) les différences entre les enthalpies libres conformationnelles du groupement méthyle : $(-\Delta G_R^\circ) = +1,7$ (cyclohexane) ; $+ 0,6$ (cyclohexène, position 3)(10). A une diminution de $(-\Delta G_R^\circ)$ doit être associée une plus grande aptitude à la déformation pour minimiser l'interaction $(\text{CH}_3)_a \dots X_e$ ce qui explique que cette interaction soit plus faible en série cyclohexénique ;

e) la conformation du groupement CO_2CH_3 , qui est différente de celles des composés de référence à cause de la proximité du groupement méthyle (cf. discussion du paragraphe précédent). Pour les conformères $(\text{CH}_3)_e \dots (\text{CO}_2\text{CH}_3)_a$, ce facteur conduit à un renforcement de l'interaction correspondante par rapport à celle du conformère à COOCH_3 équatorial.

Les interactions impliquant le groupement t-butyle, sont exprimées en fonction de l'enthalpie libre conformationnelle $(-\Delta G_{t\text{-Bu}}^\circ)$ de ce groupement dont la valeur n'a pas encore été déterminée expérimentalement. Elle est certainement très inférieure à celle du même groupement dans le cyclohexane $(-\Delta G^\circ > 4 \text{ kcal.mole}^{-1})$; en effet, en position allylique, les préférences conformationnelles sont beaucoup moins accentuées (cf. exemple du substituants CH_3 cité ci-dessus)*.

Nous pouvons donc raisonnablement considérer l'ordre de grandeur suivant ;

$$1,0 < (-\Delta G_{t\text{-Bu}}^\circ) < 2,7 \text{ kcal.mole}^{-1}$$

la valeur inférieure est choisie arbitrairement pour que $(-\Delta G_{t\text{-Bu}}^\circ) > (-\Delta G_{\text{CH}_3}^\circ)$.

* Ceci résulte, au moins en partie, de l'interaction entre le groupement pseudo-équatorial (méthyle ou t-butyle) et l'hydrogène éthylénique vicinal (angle dièdre $\approx 15^\circ$ et également interactions de non-liaison pour le groupement t-butyle).

La valeur supérieure correspond à celle de l'interaction syn-1,3 diaxiale entre les groupements CH_3 et CN (6) ; en effet, l'interaction gauche $(\text{CH}_3)_3\text{C} \dots \text{CN}$ $I_{ee}' = (-\Delta G_{t-\text{Bu}}^\circ)$ peut également être envisagée comme une interaction syn-1,3 $\text{CH}_3 \dots \text{CN}$.

Alors que les interactions gauches $\text{CH}_3 \dots \text{X}$ (I_{ae}' et I_{ee}') sont relativement faibles, celles des couples $(\text{CH}_3)_3\text{C} \dots \text{X}$ sont importantes, même pour le substituant $\text{X} = \text{CN}$ peu encombrant (Tableau IV-III). Si les interactions I_{ee}' , $(\text{CH}_3)_3\text{C} \dots \text{X}$ sont peu affectées par l'encombrement du groupement X , les interactions I_{ae}' et I_{ea}' diminuent fortement (variations de 2,4 et 1,7 kcal.mole⁻¹ respectivement) en passant de $\text{X} = \text{COOCH}_3$ à $\text{X} = \text{CN}$; une observation similaire pouvait être faite pour les interaction $\text{CH}_3 \dots \text{X}$; la présence du groupement t-butyle exalte donc la variation des interactions I_{ae}' et I_{ea}' . En série cyclohexanique, le même changement de substituant ($\text{COOCH}_3 \rightarrow \text{CN}$) conduit également à une forte diminution de $(I_{ae} - I_{ee})$.

	$\text{X} = \text{COOCH}_3$		$\text{X} = \text{CN}$	
				
$(I_{ae} - I_{ee})$	0,2	2,3	-1,7	0,17

Ces remarques mettent à nouveau en évidence, le rôle de la valeur des angles dièdres en série cyclohexénique puisque la variation de la taille de X affecte essentiellement l'interaction I_{ae} qui est associée au plus petit angle dièdre (43° dans le cyclohexène). Cette variation de $(I_{ae} - I_{ee})$ avec X est de même importance que celle observée en série cyclohexanique, alors que pour celle-ci l'angle dièdre ϕ_{ae} est nettement plus grand ($\approx 55^\circ$) ; ceci peut être justifié par la plus grande "plasticité" du cyclohexène.

Interactions gauches dans les cycles à six chaînons

A cours de cette étude, nous avons dégagé (ou con-

firmé). des données conformationnelles originales portant essentiellement sur des structures à groupement t-butyle en interaction avec un substituant vicinal X peu encombrant (X = CN, OH).

Ces données relatives aux séries cyclohexaniques et cyclohexéniques peuvent être utilement complétées par celles relatives aux t-butyl-3 X-4 cyclohexanones^{*} ; elles conduisent à l'analyse suivante :

1) quels que soient le cycle et le diastéréoisomère considéré les interactions t-Bu ... X sont toujours importantes ;

2) pour tous les diastéréoisomères cis, le groupement t-butyle assure un blocage conformationnel (sauf pour 24ES) qui s'explique par l'impossibilité d'échapper à l'interaction t-Bu ... X par changement conformationnel ;

3) c'est avec les diastéréoisomères trans que les trois séries se distinguent le plus, en effet, le composé cyclohexanique (03CN) est moins stable que son isomère cis, seul le conformère chaise à t-Bu équatorial est présent ;

4) le composé cyclohexénique (23CN) "échappe" partiellement à l'interaction gauche I_{ee} , en adoptant une structure à t-butyle pseudo-axial ;

5) de même les t-butyl-3 X-4 cyclohexanones (X = OH, CN, COOCH₃) "échappent" partiellement à cette interaction I_{ee} , mais en adoptant une conformation bateau ($\phi_{C_3C_4} \simeq \phi_{C_6C_1} \simeq 0^\circ$).

Ces différences de comportement des cycles résultent vraisemblablement de leurs "plasticités" différentes^{**} et des différences de contingences stériques du groupement t-butyle par rapport au cycle.

En effet, pour le composé cyclohexanique, l'interac-

* X = OH (14) ; X = CN et COOCH₃ travaux en cours avec R. LAFRANCE (15).

** celle de la cyclohexanone (barrière d'inversion 6 kcal. mole⁻¹) doit être qualitativement comparable à celle du cyclohexène.

tion gauche I_{ee} , quoique importante n'est pas suffisante pour que le cycle adopte une conformation chaise diaxiale ou flexible pour laquelle l'interaction gauche serait minimale.

Par contre cette interaction I_{ee} est suffisante en séries cyclohexénique et cyclohexanonique pour que les composés correspondants présentent une hétérogénéité conformationnelle. Les calculs de mécanique moléculaire (11) justifient que ce soit un équilibre demi-chaise $\rightleftharpoons$ demi-chaise qui intervient en série cyclohexénique, une autre conformation (bateau par exemple) n'étant pas impliquée dans le processus d'inversion. Par contre, pour la cyclohexanone, au cours de ce processus, l'existence d'une forme flexible est envisagée.

IV-3. COMPOSES TRISUBSTITUES PRESENTANT DEUX INTERACTIONS GAUCHES.

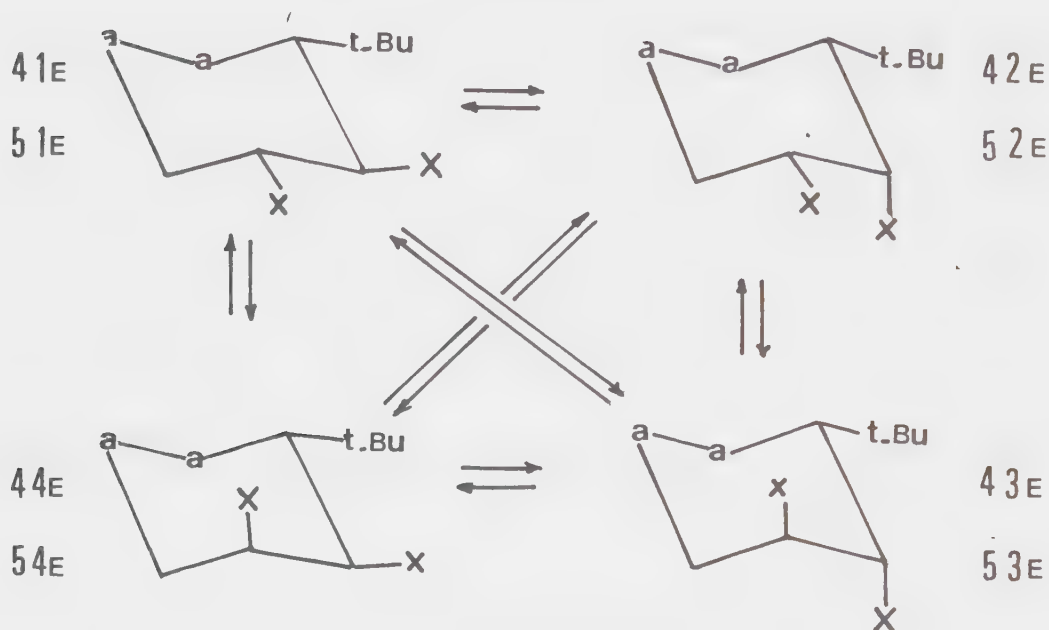
Pour chacune des deux séries, la mise en équilibre des stéréoisomères a été réalisée; les constantes d'équilibre et les différences d'enthalpie libre correspondantes sont rapportées dans le Tableau IV-V.

Bien que l'étude conformationnelle des stéréoisomères n'ait pas été réalisée, il est raisonnable d'admettre que les composés cyclohexaniques sont bloqués en forme chaise à t-butyle équatorial. Par contre, pour les composés cyclohexéniques, il est nécessaire d'évaluer les populations des différents conformères, ce qui peut être fait à partir de l'hypothèse de l'additivité :

- a) de la différence d'enthalpie libre expérimentale entre conformères du composé disubstitué correspondant (groupements t-butyle et X vicinaux) ;
- b) de l'enthalpie libre conformationnelle du troisième groupement ;
- c) des interactions gauches $X \dots X$ (12).

TABLEAU IV-V

CONSTANTES D'EQUILIBRES ET ΔG° ENTRE STEREOISOMERES
PRESENTANT DEUX INTERACTIONS GAUCHES*



<u>a-a = CH₂-CH₂</u>	<u>K 10²</u>	<u>ΔG° (kcal.mole⁻¹)</u>		<u>ΔG°</u>
		<u>exp.</u>	<u>cal.</u>	
<u>41ES</u> $\rightleftharpoons$ <u>42ES</u>	1,9 $\pm$ 0,5	1,17 $\pm$ 0,02	2,4	1,2
<u>41ES</u> $\rightleftharpoons$ <u>43ES</u>	8,3 $\pm$ 0,6	1,74 $\pm$ 0,05	2,4	0,7
<u>41ES</u> $\rightleftharpoons$ <u>44ES</u>	61 $\pm$ 1	0,34 $\pm$ 0,01	2,2	1,9
<u>a-a = CH = CH</u>				
<u>51ES</u> $\rightleftharpoons$ <u>52ES</u>	1,4 $\pm$ 0,6	3,0 $\pm$ 0,3 3,5 §	3,9	0,4
<u>51ES</u> $\rightleftharpoons$ <u>53ES</u> ⁺	1,7 $\pm$ 0,5	2,8 $\pm$ 0,2	3,4	0,6
<u>51ES</u> $\rightleftharpoons$ <u>54ES</u> ⁺	77 $\pm$ 2	0,18 $\pm$ 0,02 0,83 §	1,3	0,5

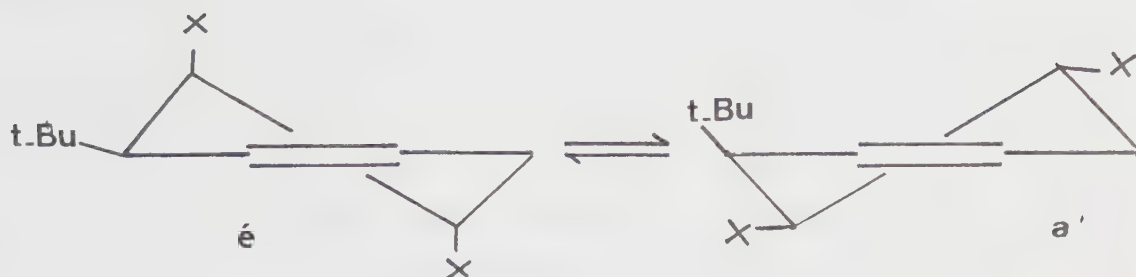
* Solvant éthanol, C₂H₅ONa = 0,8 mole.l⁻¹, T = 78,5°C

+ Le rapport des fractions molaires des isomères 53ES et 54ES (non séparable en C.P.P.V.) à l'équilibre a été déterminé, par R.M.N. (signaux des groupements t-butyles).

§ ($\Delta G^\circ_{\text{épim}}$)^{*} = $\Delta G^\circ_{\text{épim}}$ + T $\Delta S^\circ_{\text{mél.}}$

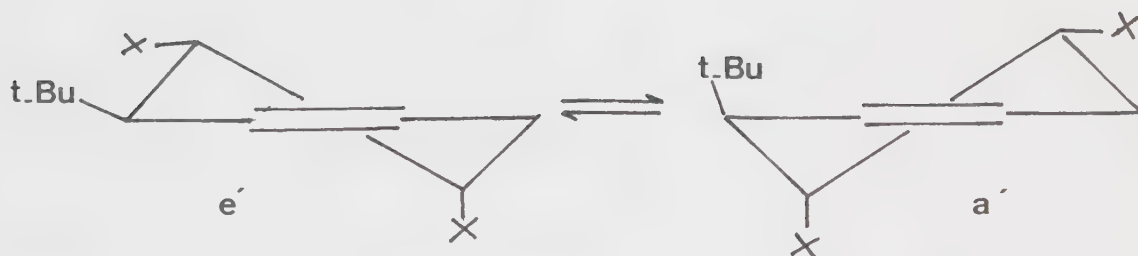
Les conformères présentant une interaction syn-1,3 diaxiale (51ES et 53ES) sont exclus.

52ES :



$$\begin{aligned}\Delta G^\circ &= G_{a'}^\circ - G_e^\circ = \Delta G^\circ (\underline{24ES}) + \Delta G_X^\circ + I_{ee} (X \dots X)^* \\ &= 0,3 \quad -1,0 + 0,4 = -0,3 \text{ kcal.mole}^{-1}\end{aligned}$$

54ES :



$$\begin{aligned}\Delta G^\circ &= G_{a'}^\circ - G_e^\circ = \Delta G^\circ (\underline{23ES}) + \Delta G_X^\circ \\ &= 0,7 \quad -1,0 = -0,3 \text{ kcal.mole}^{-1}\end{aligned}$$

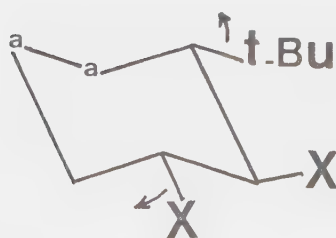
L'évaluation des équilibres conformationnels de 52ES et 54ES permet de corriger les valeurs $\Delta G_{\text{épim}}^\circ$ (Tableau IV-5) en calculant l'entropie de mélange associée à ces équilibres.

Rappelons que l'objectif de cette étude partielle des composés trisubstitués est d'apprécier les limites de validité de

* En l'absence de données expérimentales cette interaction est considérée égale à celle intervenant en série cyclohexanique (12).

l'hypothèse d'additivité des enthalpies libres conformationnelles et des interactions gauches. C'est dans le cadre de cette hypothèse qu'ont été calculées les valeurs de $\Delta G_{\text{épim}}^{\circ}$ rapportées dans le tableau IV-V. La comparaison avec les valeurs expérimentales montre que les différences ($\Delta G_{\text{épim}}^{\circ}$) sont toutes positives, égales à $0,5 \pm 0,1 \text{ kcal.mole}^{-1}$ en série cyclohexénique, plus grandes et plus dispersées en série cyclohexanique.

Ces faits peuvent être expliqués en admettant une sous-estimation des interactions intervenant dans les stéréoisomères de référence (41ES et 51ES) ; les interactions gauches I_{ee} (t-Bu ... X) et I_{ee} (X ... X) pourraient effectivement être renforcées, compte tenu de l'impossibilité, pour le groupement X central, de minimiser simultanément chacune de ces interactions par déplacement dans le plan équatorial de la molécule (effet de butoir des groupements vicinaux équatoriaux)*



a - a

$\text{CH}_2\text{-CH}_2$ 41ES

$\text{CH} = \text{CH}$ 51ES

Selon cette interprétation, l'augmentation de ($\Delta G_{\text{épim}}^{\circ}$) en passant de la série cyclohexénique à la série cyclohexanique mettrait en évidence un renforcement des interactions gauches diéquatoriales. Ceci pourrait être expliqué

* RICHER et al (13) ont considéré le déplacement du groupement central dans le plan équatorial pour expliquer la diminution de ΔpK observée à la fois pour les isomères trans-trans et cis-trans de l'amino-2 t-Butyl-6 cyclohexanol.

par un rapprochement des substituants vicinaux t-Bu et X (variation d'angle dièdre) en changeant de série.

La dispersion des valeurs de $(\Delta G^{\circ}_{\text{épim}})$ en série cyclohexanique ne peut pas être interprété en termes d'interactions ; mais l'hypothèse initiale de structures chaises bloquées pour tous les diastéréoisomères est peut être à remettre en question.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) N.L. ALLINGER et L.A. FREIBERG - J. Org. chem., 31, 894 (1966)
- (2) M. TICHY et J. SICHER - Coll. Czech. Chem. Comm., 33, 68 (1968)
- (3) D.J. PASTO et D.R. RAO - J. Amer. chem. Soc., 92, 5151 (1970)
- (4) D.H. FABER et C. ALTONA - Acta Cryst., B 30, 449 (1974)
- (5) R.D. STOLOW et J.L. MARINI - Tetrahedron Letters, 1449 (1971)
- (6) M. TICHY, A. ORAHOWATS et J. SICHER - Coll. Czech. chem. Comm., 35, 459 (1970)
- (7a) H. Van KONINGSVELD - Acta Cryst, B 28, 1189 (1971)
- b) P.L. JOHNSON, C.J. CHEER, J.P. SCHAEFER, V.J. JAMES et F.H. MOORE - Tetrahedron, 28, 2893 (1972)
- c) P.L. JOHNSON, J.P. SCHAEFER, V.J. JAMES et J.F. McCONNEL - Tetrahedron, 28, 2901 (1972)
- (8) C. ALTONA et M. SUNDARALINGAM - Tetrahedron, 26, 925, (1970)
- (9) J. SICHER, M. TICHY et F. SIPOS - Tetrahedron Letters, p. 1993 (1966)
- (10) B.L. HAWKINS, Ph. D. Thesis, University Microfilms, Ann. ARBOR, Michigan n° 70-15738
- (11a) R. BUCOURT et D. HAINAUT - Bull. Soc. Chim. Fr., 1366 (1965)
- b) R. BUCOURT - in E.L. ELIEL and N.L. ALLINGER (Eds), Topics in stereochemistry, vol. 8, John Wiley and Sons, New-York, p. 159 (1974)
- (12) J.P. AYCARD, H. BODOT et R. LAURICELLA - Bull. Soc. Chim. Fr., 3516 (1969)
- (13) C. FREPPEL, J.C. RICHER, A.T. CHAPLA et Z. WELWART - Can. J. chem., 51, 1838 (1973)

- (14) R.D. STOLOW, A.A. GALLO et J.L. MARINI - Tetrahedron Letters, 4655 (1969)
- (15) R. LAFRANCE, J.P. AYCARD, H. BODOT (à paraître)

C H A P I T R E V

ADDITION DU DEUTERIUM AUX CYCLOHEXENES

V-1. RESULTATS EXPERIMENTAUX

V-2. DISCUSSION

V-2,1. Echanges en position allylique.

V-2,2. Echanges en position homoallylique.

V-2,3. Stéréosélectivités de l'addition et de l'échange.

Dans le Chapitre III, l'étude par R.M.N. des composés cyclohexaniques a montré qu'il était possible d'envisager l'évolution stéréochimique de la réaction d'addition du deutérium aux cyclohexènes de départ. Il a également été mis en évidence une réaction d'échange en position homoallylique. Ces faits méritaient une analyse plus détaillée qui fait l'objet du présent chapitre.

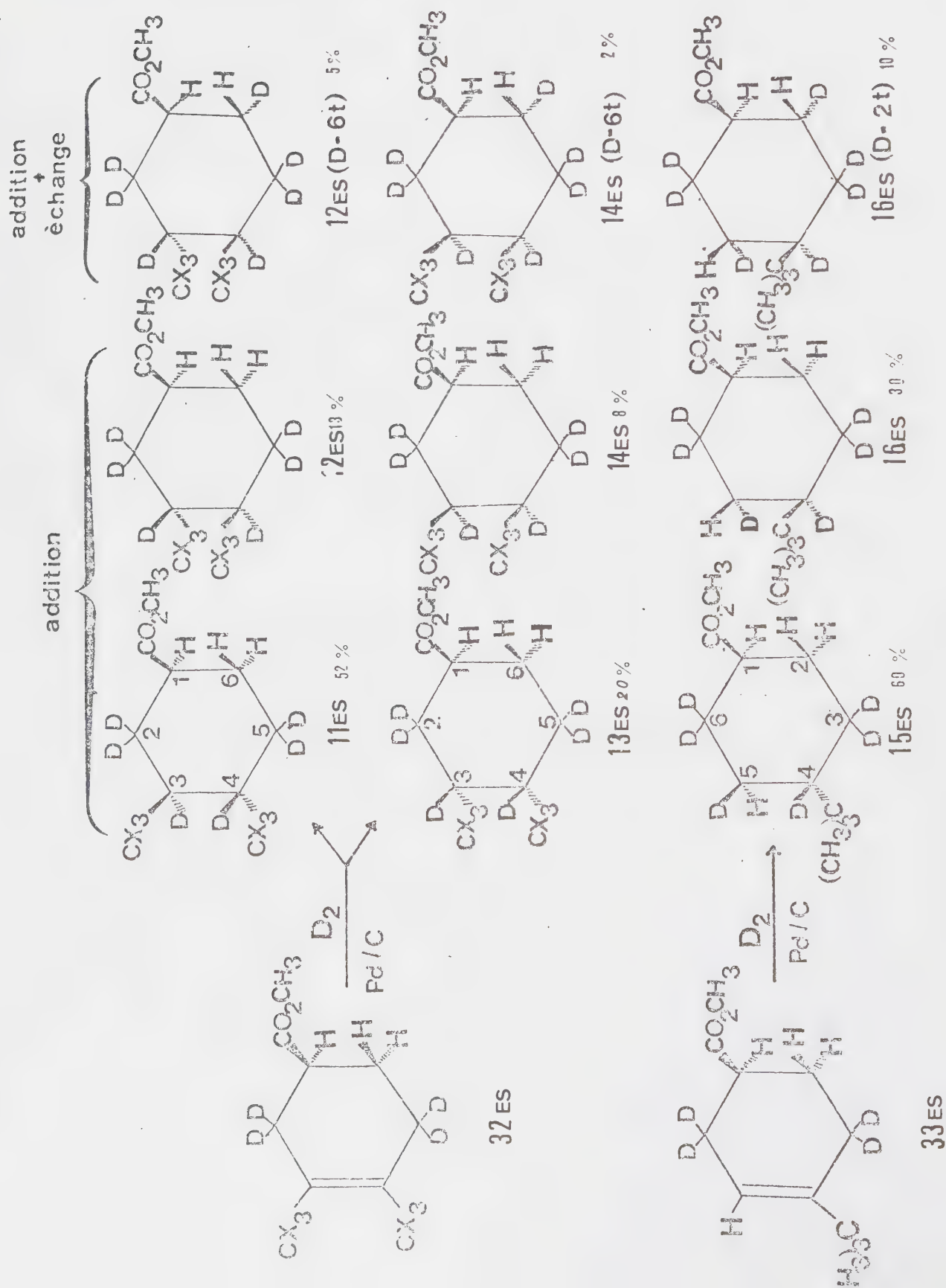
Le mécanisme de l'hydrogénation des alcènes sur différents types de catalyseurs a fait l'objet de nombreux travaux (1 à 8), en particulier pour des cyclooléfinés. Les résultats obtenus sont généralement en accord avec l'hypothèse de HORIUTI et POLANYI (9) d'une cis-addition lors de la première étape de la réaction (formation d'une liaison carbone-hydrogène et d'une liaison carbone-métal). Lorsque le palladium est utilisé comme catalyseur, diverses réactions secondaires d'échange se manifestent, conduisant préférentiellement au stéréoisomère thermodynamiquement le plus stable (1,8).

A la suite de la deutérioration de divers composés cyclohexéniques di et trisubstitués (dont un substituant COOCH_3 ou CN en position 4) spécifiquement deutériés, l'étude des spectres R.M.N. des produits (cf. Chapitre III) nous a permis de déceler la présence de diverses modifications isotopiques (10 à 12). Les premiers résultats (10) ont mis en évidence, lors de l'addition de deutérium en présence de palladium sur charbon 5 %, un échange partiel, mais stéréospécifique, d'un hydrogène situé en position homoallylique (lié au carbone 5). D'autres exemples de cette réaction d'échange ont été ensuite mis en évidence ; la stéréochimie de l'addition a également pu être précisée pour un certain nombre de composés (12). Ces faits expérimentaux tout à fait nouveaux, révélés grâce à l'originalité de la méthode d'étude, permettent d'envisager une analyse du mécanisme de la réaction et des facteurs structuraux qui le conditionnent.

TABLEAU V-I

DEUTERIATIONS DES CYCLOHEXENES SUBSTITUES SUR LA DOUBLE

LIAISON ($\text{CH}_3 = \text{CH}_n \text{ D}_{3-n}$)



V-1. RESULTATS EXPERIMENTAUX

La deutériation du composé 32ES (Tableau V-I) conduit à un mélange de quatre stéréoisomères ; les deux premiers (11ES et 12ES) qui impliquent une disposition relative trans des groupements méthyles, constituent les 2/3 du mélange (10) ; pour les deux derniers (13ES et 14ES ; c'est à dire 1/3 du mélange), les groupements méthyles sont cis l'un par rapport à l'autre. Ces proportions sont qualitativement comparables à celles obtenues lors de l'hydrogénation du diméthyl-1,2 cyclohexène dans des conditions analogues (1,2).

Dans le composé initial 32ES, les groupements méthyles liés au cycle ont été déjà partiellement deutériés (30 %) ; dans une étape antérieure à sa synthèse (échange du diméthyl-3,4 sulfolène avec D₂O) ; après addition du deutérium sur 32ES, le taux de deutériation de ces groupements passe à 70 %.

Les spectres R.M.N. des stéréoisomères 12ES et 14ES présentent, dans la zone des protons des carbones 1 et 6, des signaux supplémentaires (cf. spectres 02 et 03) aisément attribués aux modifications isotopiques 12ES (D-6t) et 14ES (D-6t) (10 et 11).

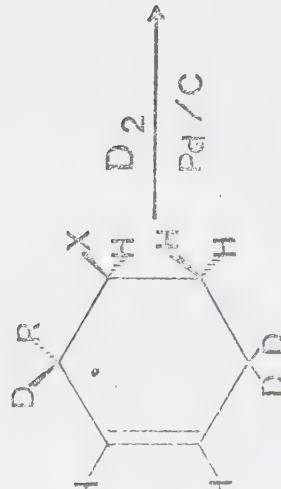
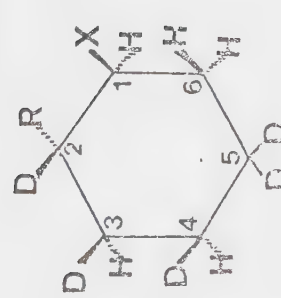
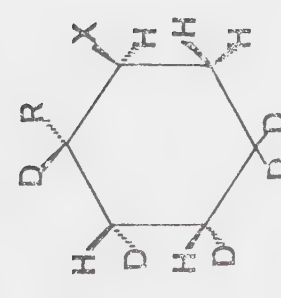
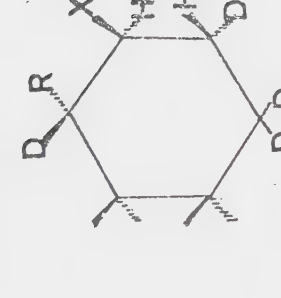
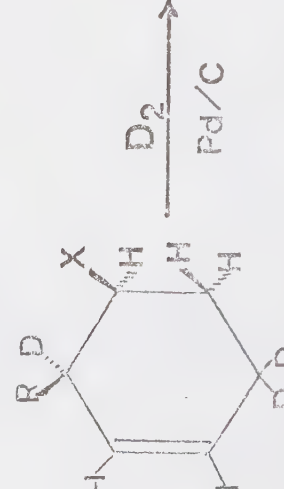
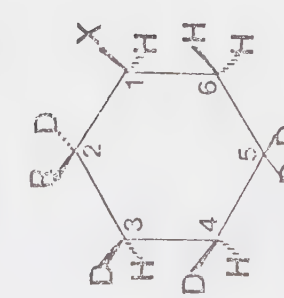
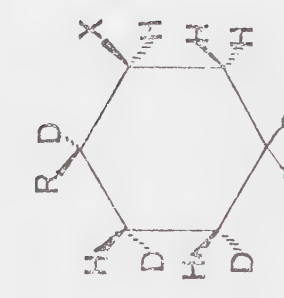
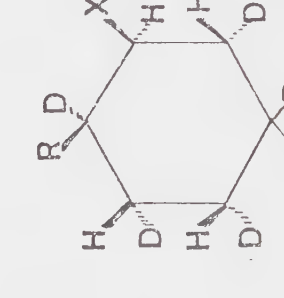
La deutériation du composé 33ES conduit aux deux stéréoisomères 15ES et 16ES, les deux réactions correspondantes s'effectuant exclusivement par cis-addition du deutérium. Dans chaque cas, ceci est prouvé par l'apparition d'un seul signal pour le proton H₅ ; la position conformationnelle de ce dernier (axial dans 15ES et 16ES) est prouvée par les valeurs des déplacements chimiques ($\delta = 1 \text{ ppm}$)* et, pour 16ES, par la forte

* Dans le t-butylcyclohexane, les déplacements chimiques des protons vicinaux du groupement t-butyle sont de 1,75 et 0,92 ppm pour les positions équatoriale et axiale respectivement (13).

TABLEAU V-II

DEUTERIATION DES CYCLOHEXENES DISUBSTITUES-3,4

a) pourcentage non déterminé

 R X	$\xrightarrow[\text{Pd/C}]{\text{D}_2}$	 A	01ES 66 % 01CN 66 % 03ES 50 % 03CN 80 %	 B	34 % 34 % 30 % 20 %	 C	0 % 0 % 20 % 0 %	 R X	$\xrightarrow[\text{Pd/C}]{\text{D}_2}$	 A	02ES (a) 02CN 0 % 04ES 0 % 04CN 0 %	 B	(a) 50 % 90 % 75 %	 C	50 % 50 % 10 % 25 %
--	---	--	---	---	---	--	--	---	---	---	---	--	--	---	---

influence d'un réactif $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (cf. partie expérimentale), compatible uniquement avec une disposition syn-1,3 diaxiale du proton H_5 et du groupement COOCH_3 .

D'autre part, le spectre R.M.N. du composé 16ES présente des signaux supplémentaires, c'est-à-dire un doublet ($J = 2,1 \text{ Hz}$) pour le proton H_{2c} , et des élargissements de raies du proton H_1 compatibles avec la présence d'un doublet similaire, caractéristiques de la modification isotopique 16ES (D-2t).

L'analyse détaillée des spectres R.M.N. des cyclohexanes disubstitués trans 01ES, 01CN, 03ES et 03CN a mis en évidence les modifications isotopiques stéréoisomères A et B (Tableau V-II) et prouvé la cis-addition du deutérium sur la double liaison*. Seul le spectre de 03ES révèle la présence, en faible proportion, de la modification C résultant d'un échange en position homoallylique.

Pour les composés 02CN, 04ES et 04CN, les protons H_3 et H_4 donnent chacun un seul massif isolé (après addition de $\text{Eu}(\text{fod})_3$ pour 04ES), et aisément identifiable (cf. Chap. III, p.63) grâce à son déplacement chimique, aux constantes de couplage 3J et 4J et également, pour 04ES, à l'action du réactif de déplacement. Ainsi, l'addition de deutérium sur la double liaison s'effectue exclusivement en trans par rapport aux deux substituants R et X (absence de la modification A (Tableau V-II)).

Pour le composé 02ES, compte tenu de la superposition de différents signaux, il n'est pas possible de conclure à l'absence totale de la modification A.

Pour ces quatre derniers composés, les modifications isotopiques C sont présentes en proportions appréciables sauf pour 04ES (cf. Chap. III p. 63).

* Les valeurs des constantes de couplage entre les protons H_3 et H_4 ne sont compatibles qu'avec une disposition cis. La manifestation de couplage à longue distance (4J) entre les protons H_4 et H_{6t} de la modification A précise sa structure.

V-2. DISCUSSION

V-2,1 - Echanges en position allylique

C'est le premier problème à envisager. En effet, ces échanges sont relativement importants au niveau des groupements méthyles lors de la deutériation du composé 32ES ; ce fait est en bon accord avec le mécanisme envisagé (2) pour expliquer l'obtention des stéréoisomères à groupements méthyle trans (11ES et 12ES), c'est-à-dire l'isomérisation du composé initial en un méthylène cyclohexane, suivie d'une deutériation. Dans le cas particulier du composé 32ES, nous ne pouvons pas disposer de données expérimentales sur l'échange possible en position allylique sur le cycle^{*}.

Pour la deutériation de tous les autres cyclohexènes, nous avons prouvé (sauf pour 22ES) qu'il intervient exclusivement une cis-addition sur la double liaison.

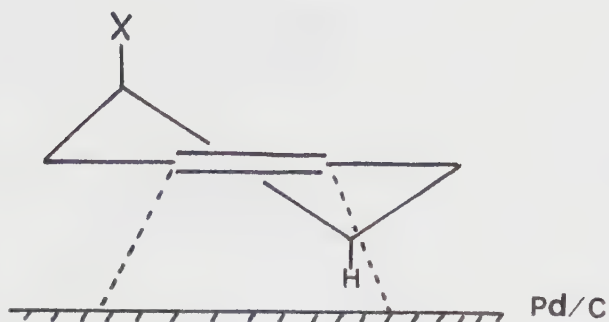
D'autre part, cette réaction préserve la stéréochimie au niveau des substituants R et X (Tableau V-II). Ces remarques permettent d'exclure la formation et la désorption de cyclohexènes isomères du composé initial, dont la deutériation constituerait une voie possible pour des échanges en positions allyliques, homoallyliques ou autres. En effet, une telle évolution diminuerait la stéréosélectivité de l'addition, et pourrait provoquer une isomérisation au niveau des substituants R et X.

V-2,2 - Echanges en position homoallylique

Les réactions d'échange peuvent avoir lieu sans désorption de cyclohexènes isomères; elles sont alors stéréospé-

* Lors de l'hydrogénation (en présence de Pd/C dans CH₃COOD) de l'acide diméthyl-4,5 cyclohexanecarboxylique (D₄-3,3,6,6), J.R. CAMPBELL, a mis en évidence un échange partiel de ce type (14).

cifiques, intervenant exclusivement sur la face du cycle "liée" au catalyseur.



Les échanges en position homoallylique observés lors des deutériations 22ES, 24ES, 24CN et 33ES respectent cette stéréospécificité. Le premier chemin réactionnel qui peut être envisagé implique l'échange préalable en position allylique (fig. V-1, voie I). Celui-ci ne peut pas être détecté lors des deutériations (échanges D/D) ; aussi, nous avons réalisé une hydrogénation du composé 22ES pour lequel l'échange homo-allylique est important*. Le spectre R.M.N. du composé saturé obtenu** se présente sous forme de trois quadruplets non perturbés correspondant aux protons des carbones 1 et 6 ; un éventuel échange en position allylique (deutérium en 2 ou 5 échangé par un hydrogène) aurait conduit à une division des signaux observés (couplage avec l'hydrogène échangé). Dans ces conditions, nous

* L'hydrogénation du composé 22CN n'a pas été réalisée car le spectre R.M.N. du composé saturé correspondant aurait été trop complexe à cause des couplages 4J (12).

** Spectre réalisé en présence d' $\text{Eu}(\text{fod})_3$ pour dégager et séparer les signaux des protons du carbone 6.

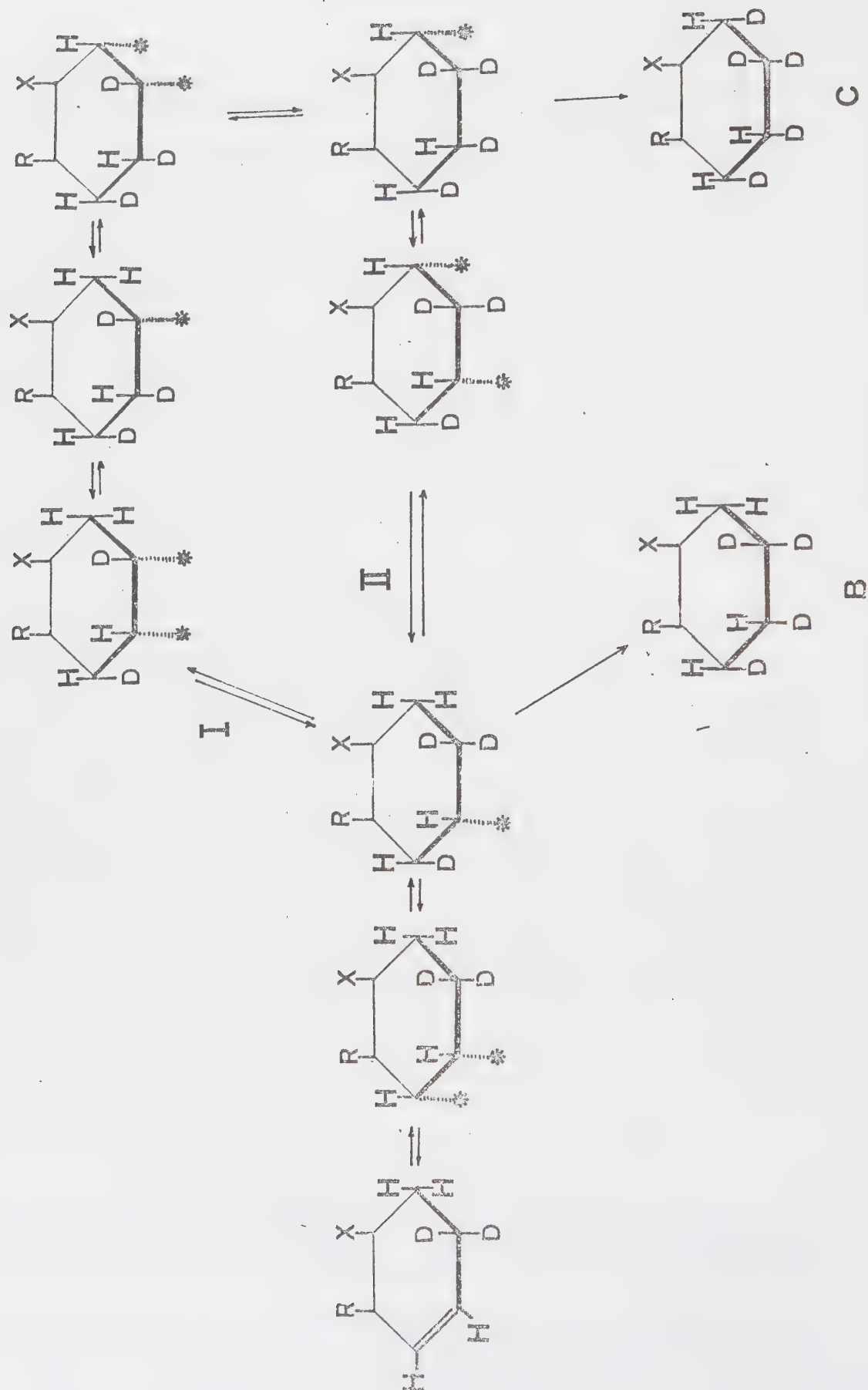
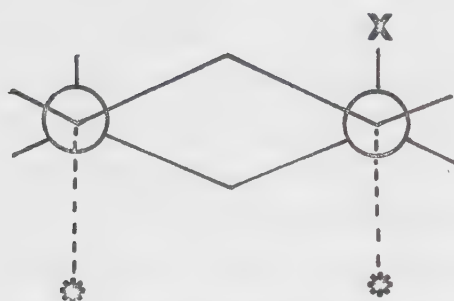


Figure V.1 - Chemin réactionnel de la deutériation sur Pd/C des R_3-X_4 cyclohexènes ($D_3-3,6,6$) cis.

devons considérer que l'échange en position homoallylique s'effectue directement sans passage par la position allylique (fig. V-1, voie II). Ce chemin réactionnel implique un complexe intermédiaire à deux liaisons carbone-métal qui peut adopter une conformation favorable à sa formation, c'est-à-dire celle où les deux liaisons sont syn-1,3 diaxiales.



V-2,3 - Stéréosélectivités de l'addition et de l'échange.

Pour le composé 33ES et les isomères trans 21ES, 21CN, 23ES et 23CN, l'addition du deutérium s'effectue sur les deux faces de la molécule avec une certaine préférence pour la face β , c'est-à-dire en cis par rapport au groupement X. Par contre, pour les isomères cis 22CN, 24CN et 24ES l'addition s'effectue exclusivement par la face α (en trans par rapport à X). Cette stéréospécificité peut être interprétée en considérant les fortes interactions stériques entre la surface du catalyseur et la face β qui présente soit un groupement X axial soit un groupement R pseudo-axial. Pour les isomères trans, la complexation avec le catalyseur doit donc intervenir exclusivement avec les conformères diéquatoriaux. La stéréosélectivité observée ($A > 50\%$) résulte vraisemblablement de l'interaction stérique entre le groupement R pseudo-équatorial et le cataly-

seur lorsque la complexation intervient par la face α .

L'échange en position homoallylique intervient toujours en position trans par rapport au groupement X vicinal. Lorsque l'addition s'effectue par la face β (deutériations de 32ES et 33ES), l'échange associé à cette addition ne se manifeste pas ; en effet, les modifications isotopiques 11ES (D-6c), 13ES (D-6c) et 15ES (D-2c) ne se forment pas. D'autre part, l'échange n'intervient pas ou peu (cas de la deutériation de 23ES) pour les isomères trans (Tableau V-II). Ces deux remarques suggèrent que l'échange n'intervient que dans les structures à groupement X axial, dans la mesure où elles n'impliquent pas des interactions stériques importantes avec le catalyseur (par exemple, conformères di-axiaux). Cette dépendance conformationnelle de la réactivité est vraisemblablement due à un effet électronique du groupement X sur la liaison C-H anti, analogue à celui qui se manifeste pour l'abstraction radicalaire des hydrogènes anti par rapport à une liaison C-Br (15).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) J.F. SAUVAGE, R.H. BAKER et A.S. HUSSEY - J. Amer. chem. Soc., 82, 3874, 6090 (1960).
- (2) S. SIEGEL et G.V. SMITH - J. Amer. chem. Soc., 82, 6082; 6087 (1960).
- (3) D. SHOPOV et A. ANDREEV - Bulg. Acad. Sc. Comm. of the Dept. of Chemistry, vol. 2, 583 (1969).
- (4) R.L. BURWELL - Acc. Chem. Res., 2, 289 (1969).
- (5) M. PECQUE et R. MAUREL - J. Catal., 19, 360 (1970).
- (6) L. HILAIRE et F.G. GAULT - J. Catal., 20, 267 (1971).
- (7) G.V. SMITH, J.A. ROTH, D.S. DESAI et J.L. KOSCO - J. Catal., 30, 79 (1973).
- (8) S. MITSUI, K. GOHKE, H. SAITO, A. NANBU et Y. SENDA - Tetrahedron, 29, 1523 (1973).
- (9) J. HORIUTI et M. POLANYI - Trans. Faraday Soc., 30, 1164 (1934).
- (10) J.P. AYCARD, R. GEUSS et H. BODOT - C.R. Acad. Sc. Paris, 275, 1447 (1972).
- (11) J.P. AYCARD, R. GEUSS, J. BERGER et H. BODOT - Org. Mag. Res., 5, 473 (1973).
- (12) J.P. AYCARD et H. BODOT - Org. Magn. Res., sous presse (Chap. III-I)
- (13) V.R. HADDON et L.M. JACKMAN - Org. Magn. Res., 5, 333, (1973).
- (14) J.R. CAMPBELL - Ph. D. Thesis, Queen's University, Kingston (1969).
- (15) O. SIMAMURA - in E.L. ELIEL et N.L. ALLINGER (Eds), Topics in Stereochemistry, vol. 4, John Wiley and Sons, New-York, p. 8 (1969).

C H A P I T R E VI

METHODES DE SYNTHÈSE et PARTIE EXPERIMENTALE

VI-I. METHODES DE SYNTHÈSE

VI-I,1 - La réaction de Diels-Alder et les réactions
"chélétropiques" - Les réactions de cycloaddition .

VI-I,2 - La réaction de Diels-Alder

VI-I,2,1 - Le diène

VI-I,2,2 - Le diénophile

VI-I,2,3 - La réaction

VI-I,2,4 - Addition des diènes asymétriques

VI-I,2,5 - Les acides de LEWIS catalyseurs de la réaction de Diels-Alder

VI-I,2,6 - Rôle du catalyseur

VI-I,3 - Condensation des diènes conjugués avec l'anhydride sulfureux : Réactions chélétropiques

VI-II. CHOIX DES CONDITIONS EXPERIMENTALES

VI-III. PARTIE EXPERIMENTALE

VI-III,1 - Synthèses des diènes deutériés

VI-III,1,1-Diméthyl-2,3butadiène-1,3 D₄-1,1,4,4

VI-III,1,1,1 - Diméthyl-3,4 sulfolène

VI-III,1,1,2 - Diméthyl-3,4 sulfolène D₄-2,2,5,5

VI-III,1,1,3 - Diméthyl-2,3 butadiène-1,3 D₄-1,1,4,4.

VI-III,1,2 - t-butyl-2 butadiène-1,3 D₄-1,1,4,4

VI-III,1,2,1 - t-butyl-2 butadiène-1,3

VI-III,1,2,2 - t-butyl-3 sulfolène

VI-III,1,2,3 - t-butyl-3 sulfolène D₄-2,2,5,5
VI-III,1,2,4 - t-butyl-2 butadiène-1,3 D₄-1,1,4,4

VI-III,1,3 - Pentadiène-1,3 D₃-1,4,4 trans

VI-III,1,3,1 - Méthyl-2 sulfolène

VI-III,1,3,2 - Méthyl-2 sulfolène D₃-2,5,5.

VI-III,1,3,3 - Pentadiène-1,3 D₃-1,4,4 trans

VI-III,1,4 - t-butyl-1 butadiène-1,3 D₃-1,4,4 trans

VI-III,1,4,1 - t-butyl-2 sulfolène

VI-III,1,4,2 - t-butyl-1 butadiène-1,3 D₃-1,4,4

VI-III,1,4,3 - Etude de R.M.N. du t-butyl-1
butadiène-1,3 D₃-1,4,4

VI-III,2 - Synthèse des composés cyclohexéniques

VI-III,2,1 - Méthoxycarbonyl-4 méthyl-3 cyclohexènes
21 et 22ES

VI-III,2,2 - Cyano-4 méthyl-3 cyclohexènes 21 et 22CN

VI-III,2,3 - Hydroxyméthyl-4 méthyl-3 cyclohexènes
25 et 26OH

VI-III,2,4 - Chlorométhyl-4 méthyl-3 cyclohexènes
25 et 26Cl

VI-III,2,5 - X-4 t-butyl-3 cyclohexènes 23 et 24

VI-III,2,6 - t-butyl-1 méthoxycarbonyl-4 cyclohexène
33ES et t-butyl-2 méthoxycarbonyl-4 cyclohexène
34ES.

VI-III,2,7 - Diméthyl-1,2 méthoxycarbonyl-4 cyclohexène
32ES

VI-III,2,8 - Diméthyl-1,2 méthoxycarbonyl-4 cyclohexène
55ES et 56ES

VI-III,3 - Synthèses et identifications des composés
trisubstitués 41 → 54ES

VI-III,3,1 - Composés trisubstitués à groupements
éthoxycarbonyles trans

VI-III,3,2 - Composés trisubstitués à groupements
éthoxycarbonyles cis

VI-III,4 - Composés cyclohexaniques

VI-III,4,1 - t-butyl-4 méthoxycarbonylcyclohexane

VI-III,5 - Mises en équilibre

VI-III,6 - Spectres

- o O o -

VI-I. METHODES DE SYNTHÈSE

Comme nous l'avons évoqué précédemment (cf. Chap. II), la méthode de synthèse la plus efficace pour obtenir les dérivés cyclohexéniques étudiés dans ce travail est la réaction de Diels-Alder. En effet, cette méthode bien connue tant sur le plan théorique que pratique*, a l'avantage de conduire à des composés cyclohexéniques substitués avec des rendements élevés, et dans des conditions de stéréosélectivité et de régiosélectivité remarquables. De plus, elle s'applique parfaitement à l'obtention des dérivés spécifiquement deutériés, à partir de diènes préalablement deutériés (pyrolyse des sufolènes correspondants). Avant d'évoquer les conditions expérimentales relatives à ces synthèses, nous effectuerons un bref rappel sur la réaction de Diels-Alder et les réactions d'addition de l'anhydride sulfureux sur les systèmes diéniques.

LA REACTION DE DIELS-ALDER ET LES REACTIONS "CHELETROPIQUES"

VI-I,1 - LES REACTIONS DE CYCLOADDITION

Ces deux types de réactions sont des cycloadditions thermiques, c'est-à-dire des processus dans lesquels les réactifs se combinent, sans élimination de fragments pour donner une molécule cyclique stable, par formation de liaisons σ (en

* A. WASSERMAN, Diels-Alder reaction, Elsevier 1965, M.C. KLOETZEL - organic reaction, J. WILLEY et Sons (Eds) v. 4, p. 1 (1962) ; T.L. GILCHRIST and R.C. STORR - organic reactions and orbital symetry, Cambridge University Press, (1972).

général 2). Ces réactions obéissent aux règles de sélection déterminées par la symétrie des orbitales des systèmes acycliques de départ, c'est-à-dire :

- pour les systèmes à $(4n + 2)$ électrons π , seule l'addition concertée superfaciale-suprafaciale (ss) ou antarafaciale-antarafaciale (aa) est théoriquement permise ;

- pour les systèmes à $4n$ électrons, seule l'addition concertée suprafaciale-antarafaciale est théoriquement permise.

Cependant, si le mode d'addition concerté est théoriquement toujours possible par une voie ou par une autre, toutes les cycloadditions ne sont pas concertées. En effet, dans certains cas, la géométrie nécessaire pour un recouvrement efficace des orbitales dans le mode autorisé ne peut pas être obtenue pour des raisons stériques. Ainsi l'addition de Diels-Alder $\pi 4s + \pi 2s$ a une géométrie favorable pour un bon recouvrement des orbitales, alors que le processus d'addition $\pi 4a + \pi 2a$, permis par la règle de sélection est géométriquement défavorisé. De même, quand deux processus concertés sont à la fois permis et géométriquement favorables, la présence de substituants sur les réactifs peut stabiliser un intermédiaire de la réaction, et ainsi rendre prépondérant un des chemins réactionnels. Enfin, quand plusieurs orientations relatives des réactifs sont possibles, la prépondérance d'un des composés d'addition peut s'expliquer par des interactions au deuxième ordre entre les orbitales favorisant (ou défavorisant) un état de transition particulier par rapport aux autres.

VI-I,2 - LA REACTION DE DIELS-ALDER

Découverte en 1928, la réaction de Diels-Alder est l'addition de diènes conjugués avec des composés éthyléniques (diénophiles) qui conduit à des composés cycliques à six chaînons :

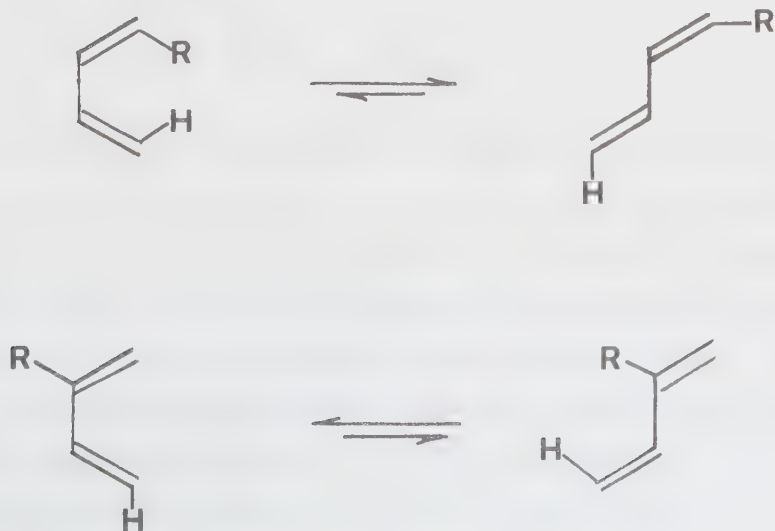


Le diénophile peut théoriquement être une liaison π quelconque alors que le diène est généralement carboné. Cependant, l'infinité de structures possibles pour le diène et le diénophile font de la réaction de Diels-Alder un outil de choix pour la synthèse de composés cycliques carbonés ou d'hétérocycles. De plus, la généralité de la réaction de rétro-addition étend considérablement l'utilité de celle de Diels-Alder pour créer des intermédiaires de synthèse.

VI-1,2,1 - Le diène

Le diène peut seulement réagir dans la configuration cisoïde ; en effet, les molécules dans lesquelles le système diénique est bloqué en forme transoïde ne réagissent pas.

Pour un système non bloqué la vitesse de réaction dépend de la proportion de conformère cisoïde présent à l'équilibre. Ainsi, la présence de substituants sur le diène peut affecter la vitesse de réaction, non seulement par leur caractère électronique, mais aussi par leur influence sur la proportion des conformères. Par exemple, les butadiènes R-1 *cis* sont moins réactifs que leurs isomères *trans*, car le groupement R encombrant défavorise la conformation cisoïde ; par contre, un substituant encombrant en position 2 sur le diène favorise la conformation cisoïde et augmente la réactivité du diène.



Ces remarques expliquent la faible réactivité du phényl-1 butadiène-1,3 cis avec l'anhydride maléique (Rdt. 5 %), alors que l'addition du diène trans substitué est quantitative (2). De même, la forte interaction stérique existant entre les groupements t-butyle dans le di t-butyl-2,3 butadiène-1,3 explique son inactivité dans ce type de réaction (3).

VI-I,2,2 - Le diénophile

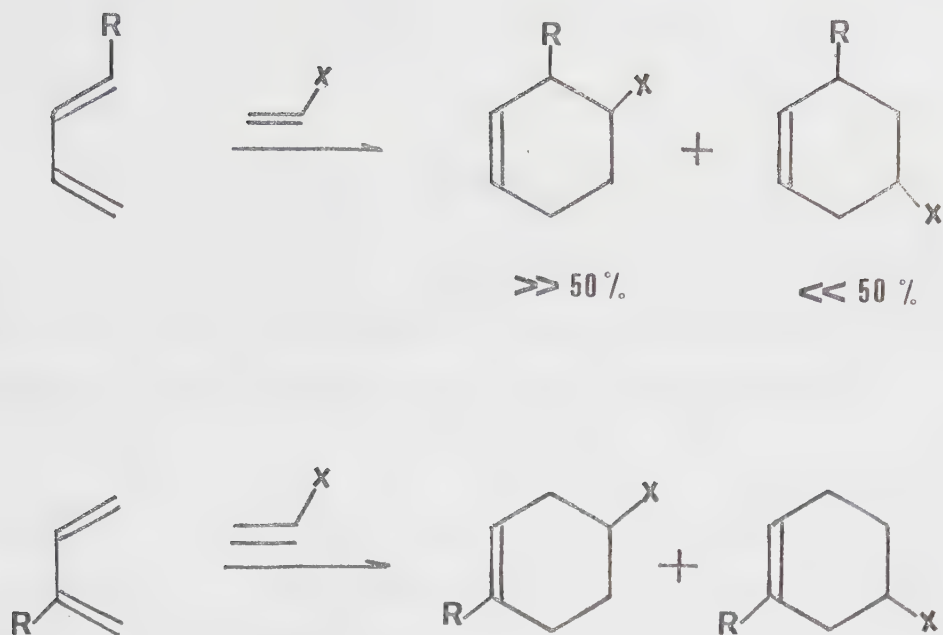
D'après la règle d'ALDER (4), la vitesse d'une réaction de Diels-Alder est augmentée si le diène est "enrichi" et le diénophile "appauvri" en électrons. Si les effets électroniques des substituants sont inversés (diène appauvri et diénophile enrichi), on observe aussi une accélération de la réaction. Ainsi, les composés porteurs de substituants électro-attracteurs comme l'acroléine ou l'acrylate de méthyle sont de bons diénophiles. Ce phénomène a été expliqué par NGUYEN TRONG ANH et al. à partir des interactions entre orbitales frontières (5).

VI-I,2,3 - La réaction

L'un des grands intérêts de la réaction de Diels-Alder est sa grande stéréospécificité par rapport au diène et au diénophile. En effet, celle de l'addition $\pi 4s + \pi 2s$ permet de conserver l'orientation relative des substituants du diénophile. A titre d'exemple, l'addition du butadiène-1,3 à des dérivés fumariques et maléiques permet d'obtenir des cyclohexènes-4,5 disubstitués respectivement trans et cis (6, 7).

VI-I,2,4 - Addition des diènes asymétriques

Malgré les très nombreux travaux théoriques et pratiques (8 à 14), aucune explication simple n'a été donnée pour interpréter la régiosélectivité lors de l'addition de ces diènes à des diénophiles monosubstitués. Les différents chercheurs ont successivement évoqué des problèmes d'encombrement stérique entre les substituants (10, 15), d'interactions du deuxième ordre entre les orbitales frontières (16), et l'influence électronique des substituants (14, 17, 18) pour rendre compte de cette régiosélectivité.



De nombreux travaux effectués sur l'addition de R-1 butadiène-1,3 trans à des dérivés acryliques ont montré la prépondérance des produits "ortho" disubstitués cis par rapport aux stéréoisomères trans (10, 12) (Tableau VI-I). Cette prépondérance, qui correspond à un état de transition endo, semble favorisée par la présence de groupements électro-attracteurs sur le diène (12).

VI-I,2,5 - Les acides de LEWIS catalyseurs de la réaction de Diels-Alder.

En 1960, YATES et EATON (19) ont signalé que le chlorure d'aluminium augmentait considérablement la vitesse des réactions de Diels-Alder. Cette remarque a suscité de nouvelles recherches qui ont montré que les acides de LEWIS modifient également la régiosélectivité et la stéréosélectivité de la réaction (20-25); le mécanisme de la réaction catalysée étant identique à celui de la réaction non catalysée (21, 22b). En effet, la réaction catalysée se fait également supra-supra (26) et, si la catalyse exalte la régiosélectivité et la stéréosélectivité de la réaction, le produit majoritaire est le même avec

ou sans catalyseur. Les différences de sélectivités sont des modifications de degré et non de nature. (Tableau VI-I)

TABLEAU VI-I

INFLUENCE D'UN ACIDE DE LEWIS SUR LA REACTION DE DIELS-ALDER .
MODIFICATIONS DE REGIOSELECTIVITE (en %) LORS DE LA
CONDENSATION AVEC L'ACRYLATE DE METHYLE (22b).

Substituant du diène	Réaction non catalysée		Réaction catalysée (AlCl ₃)	
	Orientation			
Butadiène-1,3	"Para"/"Meta"		"Para"/"Meta"	
phényl-2	70	20	97	3
chloro-2	87	13	98	2
trifluorométhyl-2	55	45	51	49
cyano-2	84	16	73	27
méthyl-2	70	30	95	5
	Orientation			
	"Ortho"/"Meta"		"Ortho"/"Meta"	
méthyl-1	90 ^(a)	10	98 ^(b)	2

Stéréospécificité (21) (a) cis 54 %, trans 46 %
(b) cis 95 %, trans 5 %

VI-I.2.6 - Rôle du catalyseur

Les acides de LEWIS ne catalysent pas les réactions des systèmes non polaires. En effet, dans tous les cas où l'action catalytique a été établie, au moins un des réactifs est substitué par un groupement carbonyle ou cyano. La complexation de l'atome d'oxygène ou celle de l'atome d'azote a pour effet d'abaisser l'énergie des orbitales frontières du diénophile (27) et, de ce fait, d'augmenter la vitesse de la réaction (fig. VI,1)

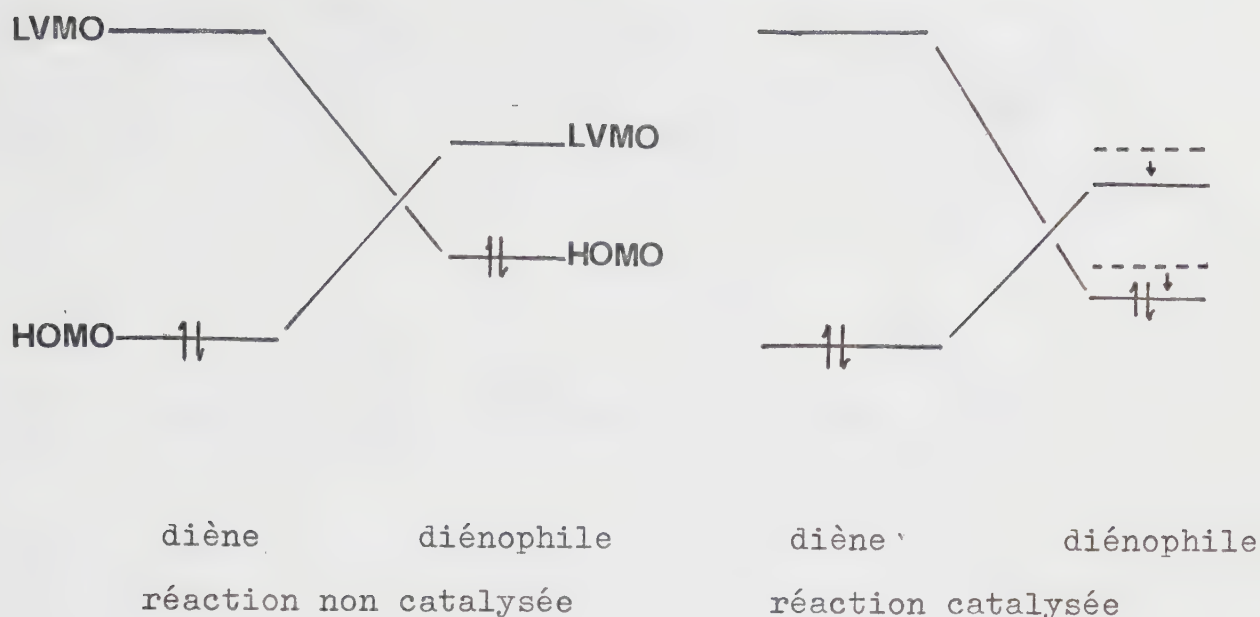
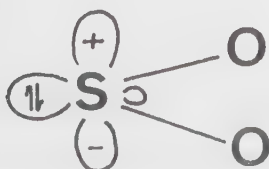


Figure VI.1 - Modifications énergétiques des orbitales frontalières (27)

VI-I,1,3 - Condensation des diènes conjugués avec l'anhydride sulfureux : Réactions chélétropiques.

Les petites molécules telles que SO_2 , CO , CH_2 qui possèdent à la fois une orbitale atomique occupée et une orbitale atomique vide sur le même atome, peuvent former des liaisons entre ce dernier et d'autres atomes. Dans chaque cas, on peut considérer à la limite qu'un des atomes de ces molécules (S ou C) possède un doublet d'électrons dans le plan de la molécule et une orbitale de type p vacante perpendiculaire à celui-ci*.

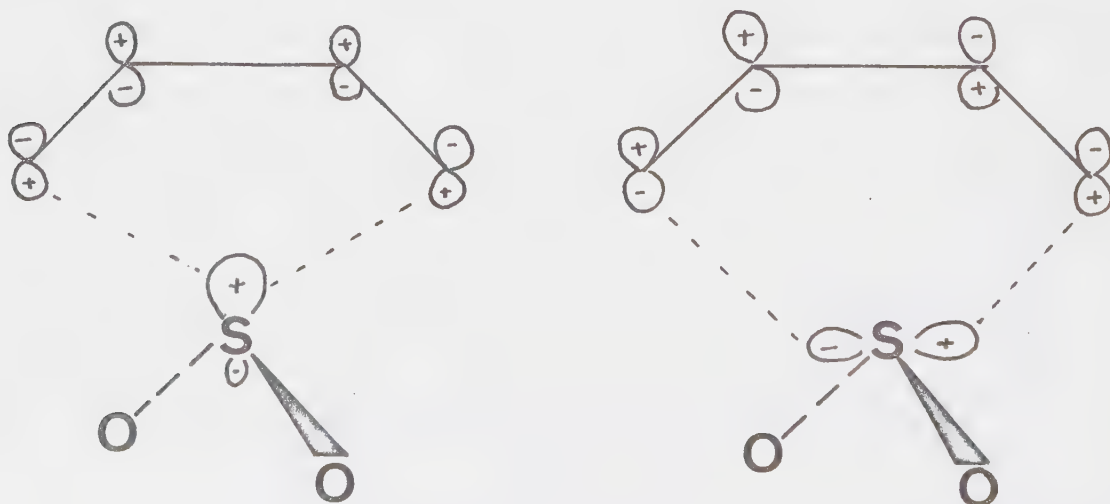


* Cette représentation est un modèle assez éloigné de la représentation exacte. En effet, A. JULG et al. ont montré que dans l'anhydride sulfureux les charges π sur les atomes de soufre et d'oxygène sont respectivement $q_s = 0,913$ et $q_o = 1,543$ (29).

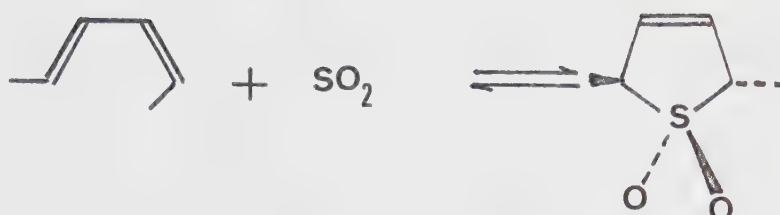
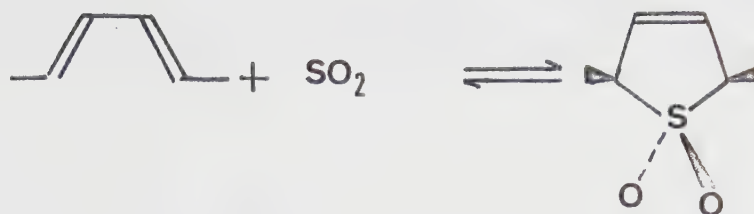
Dans les cycloadditions et les éliminations faisant intervenir de telles molécules les liaisons σ qui se forment (ou qui se rompent) appartiennent au même atome. Ainsi, l'addition de SO_2 et des diènes conjugués conduit à des composés cycliques insaturés (sulfolène) dans lesquels les deux carbones 1 et 4 du diène sont liés au soufre.



Cette réaction, mise en évidence dès 1914 par G. de BRUIN (28), est un processus concerté suprafacial-suprafacial $\pi 4s + \omega 2s$, la molécule de SO_2 s'approche du diène par dessous et dans son plan bissecteur favorisant ainsi les recouvrements dans les orbitales frontières.



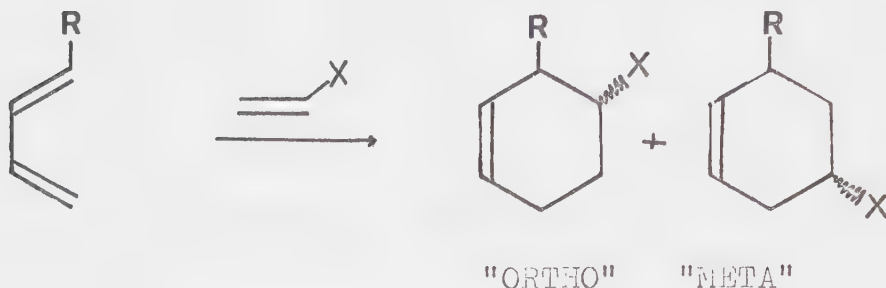
Cette réaction est stéréospécifique avec un mouvement disrotatoire des groupements méthylène du diène (34, 35).



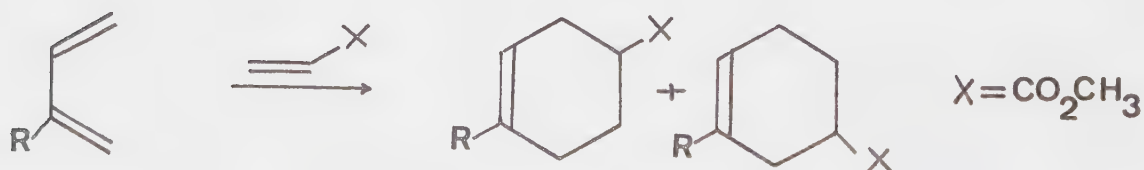
Si la synthèse des sulfolènes a fait l'objet de nombreux travaux (30 à 33), la réaction inverse présente un grand intérêt ; ainsi, le cycle addition-rétroaddition de SO_2 est industriellement appliqué à la purification des diènes. D'autre part, l'acidité des protons 2 et 5 peut être exploitée pour les échanges ou pour isomériser ces sulfolènes, et ainsi obtenir après rétroaddition des diènes modifiés.

TABLEAU VI-II

REGIOSELECTIVITE ET STEREOSELECTIVITE DANS L'ADDITION DU PENTADIENE-1,3 TRANS ET DU T-BUTYL-1 BUTADIENE-1,3 TRANS.



R	X	Catalyseur	cis %	trans %	cis %	trans %	Rdt total [⊗] %
CH ₃	COOCH ₃ (21)	-	48	42	10		
CH ₃	COOCH ₃	AlCl ₃	93	5	0,4	1,6	48
CH ₃	CN	-	50	48	2		40
CH ₃	CN	AlCl ₃	15	85	-	-	20
(CH ₃) ₃ C	COOCH ₃	-	38	49	6	7	60
(CH ₃) ₃ C	CN	-	53	42		5	40



R	Catalyseur	"para" %	"meta" %	Rdt total [⊗] %
CH ₃	-	70	30	83
CH ₃	AlCl ₃	95	5	50
(CH ₃) ₃ C	-	85	15	60
(CH ₃) ₃ C	AlCl ₃	98	2	50

⊗ Rendement total par rapport au diène.

VI-II. CHOIX DES CONDITIONS EXPERIMENTALES.

Ces diverses données de la littérature nous ont conduit à réaliser les synthèses diéniques sans ou avec catalyseur suivant notre intérêt pour obtenir ou non des proportions appréciables des produits minoritaires ("méta" disubstitués). (Tableau VI-II).

La présence d'acides de LEWIS favorisant particulièrement la polymérisation de l'acrylonitrile, nous avons limité nos essais de condensation de ce diénophile en présence de chlorure d'aluminium.

Les résultats du Tableau VI-II, sont en plein accord avec les considérations des paragraphes précédents ; ils mettent en évidence les conditions optimales choisies compte tenu des objectifs définis dans le Chapitre II.

Quant aux synthèses de sulfolènes, seules ont été nécessaires des adaptations mineures des conditions expérimentales déjà décrites (température, proportions diène-SO₂).

Par contre, les conditions des échanges isotopiques de ces sulfolènes varient beaucoup avec la structure de ces composés (36, 37). En effet, des conditions plus énergiques sont requises pour les sulfolènes comportant un ou deux substituant sur la double liaison. Ces réactions mériteraient une étude plus approfondie des constantes d'équilibre et des constantes de vitesse, étude analogue à celle réalisée par J. JULIEN et al. (38) sur les sulfoxydes et les sulfones acycliques.

VI-III. PARTIE EXPERIMENTALE

VI-III,1 - SYNTHÈSE DES DIÈNES DEUTÉRIÉS

VI-III,1,1-Diméthyl-2,3butadiène-1,3 D₄-1,1,4,4.

VI-III,1,1,1 - Diméthyl-3,4 sulfolène

Le diméthyl-3,4 sulfolène (diméthyl-3,4 dihydro-2,5 dioxide-1,1 thiophène) est obtenu suivant la méthode de O. GRUMMITT (41, 42) 0,2 moles de SO₂ refroidi à -75°C sont introduits dans une bombe d'autoclave également refroidie à -75°C et contenant 150 ml de chloroforme, 0,2 moles de diméthyl-2,3 butadiène-1,3 et 0,2 g d'hydroquinone. Après 36 h. à la température ambiante, la bombe est ouverte et le solvant évaporé. Après recristallisation du solide obtenu dans un mélange chloroforme-éther de pétrole (F = 135°C), le rendement est de 60 %.

VI-III,1,1,2 - Diméthyl-3,4 sulfolène D₄-2,2,5,5.

20 g de sulfolène sont ajoutés à 70 ml de D₂O contenant 1g de Na OD ; le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 20 h ; la solution extraite par 300 ml de chloroforme est séchée, puis évaporée. Trois autres échanges sont nécessaires . Après recristallisation on obtient 10 g de sulfolène tétradeutérié (1 seul singulet en RM.N. à $\delta = 2,8$). Durant cet échange une partie des protons des méthyles (30 % environ) sont remplacés par des deutérons .

VI-III,1,1,3 - Diméthyl-2,3 butadiène-1,3 D₄-1,1,4,4.

Le sulfolène deutérié est pyrolysé à 150°-170°C dans un ballon surmonté d'un vigreux ; le diène obtenu est piégé à

0°C ; il est utilisé directement dans la synthèse suivante (Diels-Alder avec l'acrylate de méthyle).

VI-III,1,2 - t-butyl-2 butadiène-1,3 D₄-1,1,4,4.

VI-III,1,2,1 - t-butyl-2 butadiène-1,3

La méthode de A.A. KOROTHOV et L.F. ROGULEVA (43) a été utilisée ; elle implique la déshydratation par I₂ de l'alcool obtenu par réaction de la pinacolone avec le magnésien du chlorure de vinyle. Le spectre R.M.N. du produit met en évidence une impureté considérée comme le triméthyl-2,3,3 pentadiène-1,4 (43). La purification est automatiquement réalisée dans l'étape suivante.

VI-III,1,2,2 - t-butyl-3 sulfolène

40 g de SO₂ sont placés dans une ampoule scellée contenant 20 g de t-butyl-2 butadiène-1,3 et 20 ml de dioxanne. L'ampoule est maintenue à 30°C pendant vingt heures. Après évaporation du solvant le résidu solide obtenu est recristallisé dans l'acétate d'éthyle (Rdt. 75 %, F = 81°C).

VI-III,1,2,3 - t-butyl-3 sulfolène D₄-2,2,5,5.

50 g de t-butyl-2 sulfolène sont ajoutés à un mélange de D₂O (100 g) et de dioxanne (100 ml) contenant 0,5 g de carbonate de potassium. Le mélange est porté à reflux pendant 8 h, puis lyophilisé. L'échange est répété quatre fois jusqu'à disparition des signaux R.M.N. dans la région $\delta = 3,8$.

VI-III,1,2,4 - t-butyl-2 butadiène-1,3 D₄-1,1,4,4.

Le sulfolène deutérié a été pyrolysé à 185°-190°C sous atmosphère d'azote (Rdt. 90 %). Le diène obtenu est directement utilisé dans l'étape suivante (Diels-Alder avec l'acrylate de méthyle).

VI-III,1,3 - Pentadiène-1,3 D₃-1,4,4 trans

VI-III,1,3,1 - Méthyl-2 sulfolène

Le méthyl-2 sulfolène est préparé suivant la méthode de R.C. KRUG (44). Le mélange réactionnel est chauffé à 70°C pendant 2 h. Cependant, dans la plupart des cas, la réaction est incontrôlable, et conduit à une polymérisation du diène de départ. Le meilleur rendement est obtenu avec 10 g de diène, 30 ml de SO₂ et 1 g d'hydroquinone (Rdt. 62 %). Le sulfolène obtenu est un liquide jaune qui se décompose complètement lors des tentatives de distillation.

VI-III,1,3,2 - Méthyl-2 sulfolène D₃-2,5,5

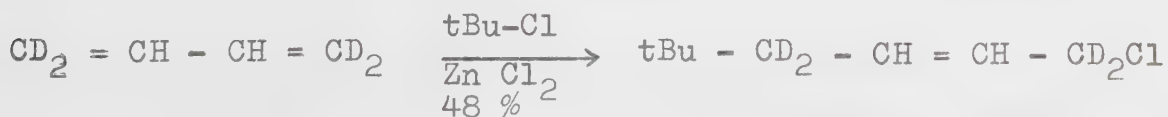
L'échange total (> 96 %) des hydrogènes des positions 2 et 5 a été obtenu après quatre traitements successifs du méthyl-2 sulfolène (30 g) par NaOD 2 N dans D₂O (125 ml) (30 mn à la température ambiante), le produit étant isolé (extraction du chloroforme) après chaque échange.

VI-III,1,3,3 - Pentadiène-1,3 D₃-1,4,4 trans

Le méthyl-2 sulfolène (D₃-2,5,5) ainsi obtenu a été pyrolysé à 120°C. Entraîné par un courant d'azote et piégé à 0°C, le pentadiène-1,3 (D₃-1,1,4) trans obtenu est suffisamment pur (R.M.N.) pour être utilisé directement dans la synthèse diénique.

VI-III,1,4 - t-butyl-1 butadiène-1,3 D₃-1,4,4 trans

La synthèse du t-butyl-1 butadiène-1,3 (D₃-1,4,4) trans par J.R. CAMPBELL (39) a l'inconvénient d'utiliser dès la première étape un substrat deutérié :

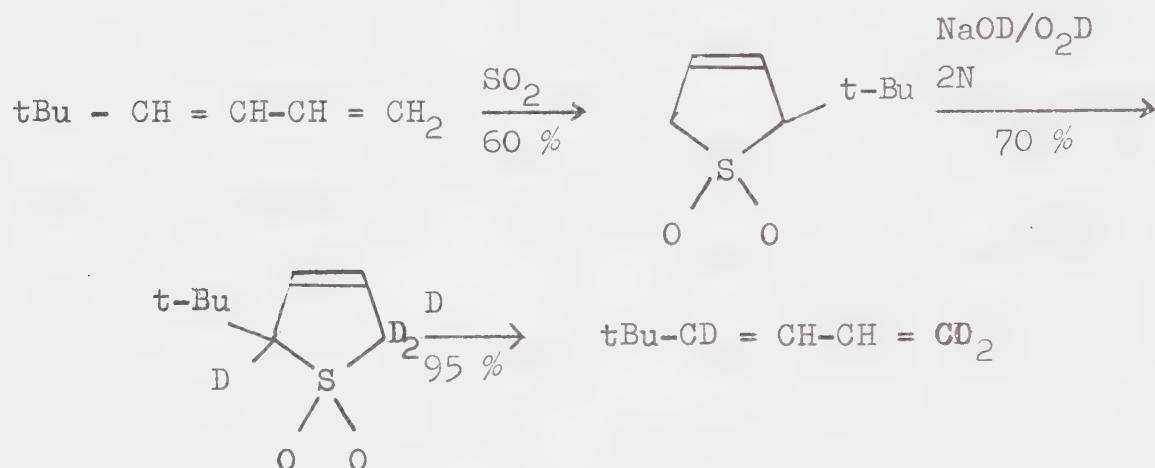


1) N(Me)₃ 90 %

2) NaOD/D₂O → 90 % tBu - CD = CH - CH = CD₂

3) Δ

Afin d'éviter la manipulation de tels substrats, nous avons préféré utiliser la méthode de COPE (35). Celle-ci permet d'introduire directement sur le diène les atomes de deutérium, en position spécifique, et ce, avec un rendement en diène deutérié nettement supérieur.



VI-III,1,4,1 - t-butyl-2 sulfolène

Une ampoule scellée contenant 10 ml de dioxane, 11 g de t-butyl-1 butadiène-1,3 (1,1 mole) (45, 46) 13 g de SO_2 (0,2 mole) et un peu d'hydroquinone est maintenue 24 h à 50°C . Après extraction, on obtient 10 g d'un liquide jaune visqueux identifié par I.R. et R.M.N. (cf. Tableau VI-III), comme étant le t-butyl-2 sulfolène.

VI-III,1,4,2 - t-butyl-1 butadiène-1,3 D_3 -1,4,4

L'échange total (98 %) des hydrogènes des positions 2 à 5 a été réalisé suivant la méthode mise au point pour le méthyl-2 sulfolène (rendement 70 %).

Le t-butyl-2 sulfolène (D_3 -2,5,5) ainsi obtenu a été pyrolysé à 140°C , entraîné par un courant d'azote et piégé à 0°C (rendement 95 %). Le diène obtenu est suffisamment pur pour être utilisé directement dans la condensation diénique.

VI-III,1,4,3 - Etude R.M.N. du t-butyl-1 butadiène-1,3 D_3 -1,4,4 (Spectre n° 25)

Le spectre comprend un singulet à $\delta = 1,0$ correspon-

dant au signal du groupement t-butyle et un massif centré à $\delta = 6,0$ (protons éthyléniques). Ce dernier est composé de deux triplets (raies d'égales intensités) à champ fort et de deux septuplets à champ faible correspondant au couplage des quatre raies d'un système AB par les atomes de deutérium.

L'irradiation du deutérium permet d'obtenir le système AB correspondant aux protons éthyléniques. Les paramètres obtenus $J_{AB} = 10,6$, $\delta H_B = 6,15$, $\delta H_A = 5,85$ confirment ceux de SEGRE et al. (46) déterminés par l'étude directe du composé non deutérié. Les figures de couplage du spectre sans irradiation permettent d'identifier sans ambiguïté les protons portés par les carbones 2(H_A) et 3(H_B). Les constantes de couplage $^3J_{HD}$ ont des valeurs (trans = 2,4 ; cis = 1,3 Hz) en bon accord avec celles obtenues par SEGRE et al. compte tenu des rapports gyromagnétiques du proton et du deutéron.

TABLEAU VI-III

DEPLACEMENTS CHIMIQUES DES PROTONS DES SULFOLENES

(δ en p.p.m. par rapport au TMS, solvant $CDCl_3$).

Sulfolène	$C \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} CH_2$	$S \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} C - R$	$C = C \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} R$	$C = C \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} H$
Diméthyl-3,4	3,74 (m,4)	-	2,8 (s,6)	-
t-butyl-3	3,8 (m,4)	-	1,14 (s,9)	5,1 (1)
méthyl-2	3,7 (m,3)	1,38 (d,3 , j=7,3 Hz)	-	6,0 (m,2)
t-butyl-2	3,4 (m,3)	1,15 (s,9)	-	6,08 (m,2)

entre parenthèse () m : massif , s : singulet , d : doublet ,
intégration.

VI-III,2 - SYNTHÈSE DES COMPOSÉS CYCLOHEXÉNIQUES

Les composés cyclohexéniques deutériés sont obtenus dans les mêmes conditions que leur homologues non deutériés, nous décrirons uniquement dans ce paragraphe les conditions optimales de synthèse qui ont été utilisées avec les dérivés deutériés.

VI-III,2,1 - Méthoxy-carbonyl-4 méthyl-3 cyclohexènes 21 et 22ES.

La synthèse de ces composés est effectuée suivant la méthode d'INUKAÏ (26) 25 g (368.10^{-3} mole) de pipérylène (pentadiène-1,3 trans) dans 50 ml de benzène sont ajoutés à une solution de 40 ml de benzène contenant 31,0 g d'acrylate de méthyle (368.10^{-3} mole) et 5 g d'Al Cl₃.

Après extraction et distillation on obtient 26,9 g (176.10^{-3} mole) du mélange des esters 21ES (5 %) et 22ES (93 %) et des méthoxycarbonyl-5 méthyl-3 cyclohexène cis et trans (2 %) ; le rendement global est de 48 %.

$$Eb_{15mm} = 83.84^{\circ}C$$

Le composé 22ES est obtenu pur par C.P.P.V. préparative à 110°C sur une colonne à 20 % de Réoplex 400, débit 100 ml/min.). Ce composé 22ES est épimérisé (NaOCH₃/CH₃OH) en un nouveau mélange (80 % 21ES ; 20 % 22ES) à partir duquel l'isomère 21ES est obtenu par C.P.P.V. préparative.

Temps de rétention : 21ES 23 mn

22ES 31 mn

Méthyl-3 méthoxycarbonyl-5 cyclohexène cis 35 mn
trans 27 mn

VI-III,2,2 - Cyano-4 méthyl-3 cyclohexènes 21 et 22CN.

Par réaction de Diels-Alder entre le pentadiène-1,3 trans et l'acrylonitrile, nous obtenons les cyano-4 méthyl-3 cyclohexène cis 22CN et trans 21CN ainsi que le cyano-5 méthyl-3 cy-

cyclohexène cis 38CN. Dans une ampoule scellée de 100 cm³, on place 2,7 g d'acrylonitrile ($5 \cdot 10^{-2}$ mole), 3,1 g de diène ($5 \cdot 10^{-2}$ mole) et un peu d'hydroquinone. L'ampoule est portée à 150°C pendant 24 h avec agitation ; après refroidissement, le mélange réactionnel est séparé par C.P.P.V. (colonne : long. 2,5 m ; diam. 9,6 mm ; phase stationnaire P.E.G. 4000 (20 %) sur chromosorb P, température 130°C ; temps de rétention 21CN : 38 mn, 22CN : 49 mn, 38CN = 54 mn). Le rendement est de 60 %.

Eb 7 mm = 60°C

VI-III,2,3 - Hydroxyméthyl-4 méthyl-3 cyclohexènes 25 et 26OH.

Les diastéromères 25OH et 26OH ont été obtenus par réduction par Li Al H₄ dans (CH₃-CH₂)₂O des composés 21ES et 22ES respectivement.

Eb 18 mm = 96°C

VI-III,2,4 - Chlorométhyl-4 méthyl-3 cyclohexènes 25 et 26Cl.

Les chlorométhyl -4 méthyl-3 cyclohexènes trans 25Cl et cis 26Cl ont été obtenus à partir des composés 25OH et 26OH respectivement par action de SO Cl₂ à reflux 2 h. dans le benzène en présence de pyridine.

Eb 18 mm = 70°C

VI-III,2,5 - X-4 t-butyl-3 cyclohexènes 23 et 24

Les composés cyclohexéniques 23 et 24 ont été synthétisés par condensation diénique (48, 49) entre le diméthyl-5,5 hexadiène-1,3 (t-butyl-1 butadiène-1,3) et l'acrylate d'éthyle (14 h. à 170°C) ou l'acrylonitrile (24 h. à 150°C) respectivement. Dans le premier cas, le produit obtenu (Eb₁₀ = 78°C, Rdt = 75 %) est un mélange des t-butyl-3 éthoxycarbonyl-4 cyclohexènes 23ES (38 %) et 24ES (49 %) et des t-butyl-3 éthoxycarbonyl-5 cyclohexènes trans (7 %) et cis (6 %).

Dans le second cas, le produit obtenu (Eb₂₀ = 100°C,

Rdt. 55 %) est un mélange constitué des t-butyl-3 cyano-4 cyclohexènes 23CN (53 %) et 24CN (42 %), et des t-butyl-3 cyano-5 cyclohexène (5 %).

Temps de rétention	en mn.
<u>23ES</u>	8 (a)
<u>24ES</u>	10 (a)
<u>23CN</u>	46 (b)
<u>24CN</u>	53 (b)

- (a) phase stationnaire : 10 % Réoplex 400 sur chromosorb W 60/80 ; long. 1,5 m, diam. 3,5 mm., température 100°C
- (b) phase stationnaire : 10 % PEG 1500 sur chromosorb W 60/80 ; long. 3 m., diam. 3,5 mm., Température 115°C.

VI-III,2,6 - t-butyl-1 méthoxycarbonyl-4 cyclohexène 33ES
et t-butyl-2 méthoxycarbonyl-4 cyclohexène. 34ES

Les t-butyl-1 et t-butyl-2 méthoxycarbonyl-4 cyclohexènes 33ES et 34ES ont été obtenus par réaction de Diels-Alder entre le t-butyl-2 butadiène-1,3 et l'acrylate de méthyle (mélange équimolaire ; 170°C pendant 48 h.). Le mélange réactionnel obtenu (85 % 33ES, 15 % 34ES) est séparé par C.P.P.V. (colonne : long. 2,5 m. ; diam. 9,6 mm.; phase stationnaire Réoplex 400 (20 % sur chromosorb P) ; température 130°C).

VI-III,2,7 - Diméthyl-1,2 méthoxycarbonyl-4 cyclohexène 32ES.

Ce produit est obtenu suivant la méthode de T. INUKAI et M. KASAI (20). Dans un réacteur de 1 litre muni d'un agitateur, d'une ampoule à brome, et d'un réfrigérant à boules surmonté d'un piège à chlorure de calcium, on place 2,5 g d' AlCl_3 (10^{-2} mole) fraîchement sublimé, dans une solution de 280 cm³ de benzène et 15,2 g. d'acrylate de méthyle.

On verse alors lentement un mélange de 15 g (0,16 mole) de diméthyl-2,3 butadiène-1,3 et de 30 cm³ de benzène. L'addition est légèrement exothermique. Quand elle est terminée, on chauffe à 40°C en agitant pendant 8 h.

Après hydrolyse et décantation, la phase organique est séchée sur MgSO_4 et distillée sous pression réduite ; on obtient 22 g. de produit.

$$\text{Eb}_{5\text{mm}} = 104^\circ\text{C} \quad \text{Rdt.} = 75 \%$$

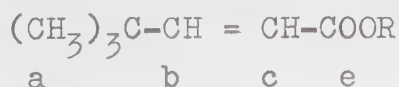
VI-III,2,8 - Diméthyl-1,2 méthoxycarbonyl-4 t-butyl-5 cyclohexène 55ES et 56ES.

Le composé 55ES est obtenu par condensation diénique entre l'ester méthylique de l'amide diméthyl-4,4 pentenoïque-2 trans* et le diméthyl-2,3 butadiène-1,3 (48 h. à 170°C en ampoule scellée).

Après extraction et séparation par C.P.P.V. on obtient l'isomère 55ES avec un rendement de 30 %. L'absence de signaux R.M.N. entre 2,5 et 3,2 est en accord avec la position équatoriale du groupement méthoxycarbonyle. La mise en équilibre, par le méthylate de sodium dans l'alcool méthylique, du composé 55ES conduit à un mélange constitué de ce dernier et de son isomère 56ES (10,6 %). Celui-ci n'a pas été isolé, mais le spectre R.M.N. du mélange présente un signal de faible intensité à δ 2,9 correspondant au proton équatorial en α au groupement méthoxycarbonyle de 56ES.

Il est à noter que le temps de rétention de l'isomère cis est inférieur à celui de l'isomère trans (55ES $\rightarrow$ 17mn, 56ES $\rightarrow$ 13mn) comme pour les diméthyl-1,2 diéthoxycarbonyl-4,5 cyclohexènes (51) mais contrairement à ce que nous avons observé pour le couple 23ES/24ES et pour les diéthoxycarbonyl-4,5 cyclohexènes (51).

* Ce diénophile a été préparé par la méthode de BRÄNDSTRÖM (52) ; sa structure trans a été confirmée par R.M.N. δ
s : singulet ; d : doublet)



R = H (solvant CDCl_3) ; a, 1.09 (s) ; b, 5.7 (d) ;
c, 7.5 (d) ($J=16,5$ Hz) ; e, 10.9 (s)

R = CH_3 (solvant CCl_4) ; a, 1.09 (s) ; b, 5.8 (d) ;
c, 6.8 (d) ($J=16.0$ Hz) ; e, 3.6 (s).

VI-III,3 - SYNTHESSES ET IDENTIFICATION DES COMPOSES TRISUBS-
TITUES 41 → 54ES.

En C.P.P.V., pour la série cyclohexanique, il a été remarqué (51, 53) que les composés à groupements éthoxycarbonyles équatoriaux ont des temps de rétention supérieurs à ceux de leurs isomères axiaux. Par contre, en série cyclohexénique les temps de rétention sont inversés.

En R.M.N., les signaux d'un proton situé en α du groupement éthoxycarboxyle ou du groupement cyano se distingue nettement, vers les champs faibles ($\delta \approx 3,0$), quand ce groupement est axial ; par contre, les signaux R.M.N. du proton axial correspondant sont situés dans le massif des autres protons du cycle (51, 53).

VI-III,3,1 - Composés trisubstitués à groupements éthoxycarboxyles trans 41, 42, 51, 52ES.

La condensation diénique (18 h. à 200°C) entre le diméthyl-5,5 hexadiène-1,3 et le fumarate d'éthyle conduit à un mélange ($Eb_{1,5} = 114-117^\circ C$; rendement 70 %) des t-butyl-3 diéthoxycarbonylcyclohexène-4,5 trans-cis* 51ES (39 %) et cis-trans 52ES (61 %) ; après séparation par C.P.P.V. préparative, chacun de ces isomères a été hydrogéné pour accéder aux composés cyclohexaniques correspondants (41ES et 42ES respectivement).

L'identification des isomères a été réalisée grâce aux observations suivantes :

- en R.M.N. (Tableau VI- IV), le composé 42ES présente deux massifs centrés à $2,6.10^{-6}$ (intégration : 1 proton) et à $3,3.10^{-6}$ (1 proton) correspondant manifestement (cf. remarque ci-dessus) à deux protons équatoriaux en α des substituants éthoxycarbonyles diaxiaux ; par contre, pour le composé 41ES, les massifs

* Ces deux suffixes se rapportent aux substituants éthoxycarbonyles (respectivement en positions 4 et 5) par rapport au groupement t-butyle.

correspondants ne se distinguent pas des signaux des protons du cycle ;

- en C.P.P.V. (Tableau VI- IV), le temps de rétention du composé 42ES est inférieur à celui de son isomère 41ES, en bon accord avec la remarque du paragraphe ci-dessus.

Puisque les composés 41ES et 42ES résultent respectivement de l'hydrogénation des isomères 51ES et 52ES, l'identification de ces derniers est également assurée. Nous constatons d'autre part que :

- pour le composé 52ES, les protons en α des groupements éthoxycarbonyles donnent lieu à une résonance à champ faible (massif entre 2,8 et $3,0 \cdot 10^{-6}$) confirmant la position diaxiale de ces deux groupements ;

- le temps de rétention de ce composé (27,2 mn) est supérieur à celui de l'isomère 51ES à groupements éthoxycarbonyles diéquatoriaux (24,7 mn), soit un ordre inverse par rapport à celui de la série cyclohexanique.

VI-III,3,2 - Composés trisubstitués à groupements éthoxycarbonyles cis 43, 44, 53, 54ES.

La condensation diénique (18 h. à 200°C) entre le diméthyl-5,5 hexadiène-1,3 et le maléate d'éthyle conduit à un mélange ($Eb_{1,5mm} = 114-118^{\circ}C$; rendement 60 %) des t-butyl-3 diéthoxycarbonylcyclohexène-4,5 cis-cis 53ES (46 %) et trans-trans 54ES (54 %) ; après séparation par C.P.P.V. préparative, chacun de ces isomères a été hydrogéné pour accéder aux composés cyclohexaniques correspondants (43ES et 44ES respectivement).

Pour chacun de ces composés, le spectre R.M.N. fait apparaître un massif (intégration : 1 proton) pour des déplacements chimiques compris entre 2,7 et $3,2 \cdot 10^{-6}$; ce résultat confirme la présence d'un substituant éthoxycarbone axial pour chacun. D'autre part, en série cyclohexénique, pour le signal des protons du groupement t-butyle, le déplacement chimique est plus grand pour le composé dont le groupement éthoxycarbone vicinal est axial :

TABLEAU

TEMPS DE RETENTION* EN C.P.P.V. ET

δ^+

	t^*	$\begin{array}{c} \text{-CH-} \\ \\ \text{CO-O-} \\ \text{(m)} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{-} \quad \text{-CH-} \\ \text{(cycle)} \quad \\ \text{(m)} \quad \text{C(CH}_3\text{)}_3 \end{array}$
<u>51ES</u>	24,7 (a)	-	1,8 - 2,0
<u>52ES</u>	27,2 (a)	2,8 - 3,0	2,0 - 2,5
<u>53ES</u>	30,0 (a)	3,0 - 3,2	2,0 - 2,4
<u>54ES</u>	21,2 (a)	3,0 - 3,1	2,0 - 2,4
<u>41ES</u>	22,8 (b)	-	1,1 - 2,5
<u>42ES</u>	14,7 (b)	2,5 - 2,7 3,2 - 3,3	1,2 - 2,1
<u>43ES</u>	18,3 (b)	2,9 - 3,1	1,1 - 2,4
<u>44ES</u>	18,3 (b)	2,7 - 2,9	1,1 - 2,4

* t en mn ; phase stationnaire : 10 % Réoplex 400 sur
ratures : (d) 137, (b) 142 ; gaz vecteur (N_2) :

+ par rapport au TMS ; solvant CCl_4 ou CS_2 ; (m) massifs ;

VI-IV

DEPLACEMENTS CHIMIQUES EN R.M.N.

$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2- \\ \\ \text{O}-\text{CO}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{O}- \end{array}$	$\text{CH} = \text{CH}$
(s)	(q)	(t)	(m)
0,88	3,95	1,20	5,68
0,90	4,00	1,20	5,70
0,92	3,95	1,18	5,62
0,90	3,95	1,18	5,60
0,88	3,90	1,18	-
0,85	4,05	1,25	-
0,90	4,00	1,29	-
0,85	3,90	1,27	-

Chromosorb W 60/80 ; long. 1,5 m ; diam. 3,5 mm ; tempé-
(d) 26, (b) 27,3.

(s) singulet ; (q) quadruplet ; (t) triplet.

t-Bu (23ES) = 0,88

t-Bu (24ES) = 0,92

Si l'on admet qu'il en est de même pour le couple des composés 53ES/54ES, le composé ayant le plus faible temps de rétention (Tableau VI- IV) est identifié avec le composé 54ES.

La mise en équilibre effectuée à partir de l'un de ces composés cyclohexéniques 51ES, 52ES, 53ES et 54ES conduit à un mélange identique de ces composés dans les proportions suivantes : 55,7 % , 0,8 % , 1 % et 42,6 % respectivement. Le très faible pourcentage du composé 52ES à l'équilibre est en accord avec la très forte interaction gauche (mise en évidence par l'équilibre 23ES $\rightleftharpoons$ 24ES) entre le groupement t-butyle et un groupement éthoxycarbonyle vicinal situé en position axiale. Cet accord constitue une indication relativement nette en faveur de l'identification effectuée pour les isomères 53ES et 54ES ; elle assure celle des composés 43ES et 44ES.

VI-III,4 - COMPOSES CYCLOHEXANIQUES

Les composés cyclohexaniques sont obtenus par hydrogénation (ou deutériation) catalytique à la pression atmosphérique des dérivés cyclohexéniques après séparation de ceux-ci par C.P.P.V. préparative. Les quantités d'alcènes traitées sont de l'ordre de 100 à 500 mg.

L'hydrogénation des dérivés ES a été réalisée soit sur Pd/C 5 % dans l'éthanol ou l'acétate d'éthyle, soit sur Pt/PtO₂ dans l'acide acétique ; celle des dérivés CN a été effectuée sur Pd/C 5 % dans l'acétate d'éthyle.

Toutes les deutériations ont été faites en présence de Pd/C 5 % dans le dioxanne anhydre. Le choix de ce solvant a été dicté par la nécessité d'éviter les échanges H/D entre solvant et catalyseur. Dans tous les cas, celui-ci est préalablement activé sous atmosphère de deutérium (échange de l'hydrogène absorbé sur le catalyseur).

Après chaque réaction, la solution est filtrée puis évaporée ; le produit ainsi séparé est directement utilisé pour contrôle de sa pureté (absence de l'alcène de départ) par C.P.P.V. et spectrométrie R.M.N. (disparition des signaux des protons éthyléniques).

t-butyl méthoxy carbonylcyclohexane

Les diastéréoisomères obtenus par hydrogénation (d deutériation) catalytique du t-butyl-1 méthoxycarbonyl-4 cyclohexène sont séparés par C.P.P.V. sur une colonne de phase stationnaire Réoplex 400, 20 % sur "chromosorb P" de 2,5 m de longueur à la température de 130°C.

VI-III,5 - MISES EN EQUILIBRE

des esters (ES)

Elles sont effectuées par l'éthylate de sodium (méthylate) dans l'éthanol (méthanol) anhydre.

A 10^{-2} mole d'ester, on ajoute une solution d'éthylate ou de méthylate de sodium fraîchement préparée à partir de 10^{-2} mole de sodium et 100 cm³ d'éthanol ou de méthanol anhydre. Après 24 h. d'ébullition, la solution est versée dans un mélange de glace et d'acide chlorhydrique en excès ; on extrait à l'éther. La solution étherée est ensuite séchée sur MgSO₄ et sa composition étudiée par C.P.P.V.

des cyano (CN)

Les mises en équilibre sont effectuées suivant la méthode de SICHER (54). A une solution 1 M fraîchement préparée de t-butylate de potassium dans l'alcool t-butylique est ajouté 10^{-2} mole de composé. Le mélange est porté à reflux 24 h. Après ce temps, le mélange réactionnel est versé sur un mélange eau-glace, extrait à l'éther et analysé par C.P.P.V.

Analyse des résultats

Nous avons étudié la composition des mélanges d'iso-

mères par chromatographie de partage en phase vapeur sur un appareil à ionisation de flamme (Aerograph HY-Fi modèle 600 D). La valeur des constantes d'équilibre a été déterminée à partir du rapport des aires des pics correspondant à chacun des isomères :

$$K = \frac{\text{aire trans}}{\text{aire cis}} \times \alpha$$

α étant un facteur correctif que nous déterminons pour chaque mise en équilibre en analysant par chromatographie un mélange étalon obtenu par pesée des isomères purs.

Pour mesurer l'aire des pics, nous avons utilisé un intégrateur électromécanique (à bille et disque : Disc. chart. integrator model 201 B) qui nous assure une reproductibilité des aires de 1 %.

VI-III,6 - SPECTRES (cf. annexe II).

Ils ont été réalisés sur un appareil Varian H.A. 100 équipé d'un découpleur hétéronucléaire S.D. 60 B (N.M.R. spécialités Inc.).

Le solvant généralement utilisé est CS_2 , pour les études en présence de réactif de déplacement $\text{Eu}(\text{Fod})_3 \text{D}_{27}$ (Merck Sharp & Dohme) le solvant est CCl_4 .

Les analyses itératives des spectres des différents composés ont été effectuées à l'aide d'une version modifiée du programme LAOCOON III (55) sur IBM 1130.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) O. DIELS and K. ALDER - Ann., 460, 98 (1928).
- (2) O. GRUMMIT and F.J. CHRISTOPH - J. Amer. Chem. Soc., 73, 3479 (1951).
- (3) H.J. BACKER - Rec. Trav. chim., 58, 643 (1939).
- (4) J. SAUER - Angew. Chem. Int. Ed., 6, 16 (1967).
- (5) O. EISENSTEIN et NGUYEN TRONG ANH - Tetrahedron Letters, 1191 (1971).
- (6) A. WASSERMAN - Diels-Alder Reactions, ELSEVIER, New-York, (1965).
- (7) A.N. VERESHCHAGIN, A.P. ANASTAD'EVA and B.A. ARBUZOV - Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim., 687 (1972).
- (8) I.N. NAZAROV, Yv. A. TITOV and A.I. KUZNETSOVA - Bull. Acad. Sci. USSR, Div. chem. Sci., 1270 (1959).
- (9) MOUSSERON-CANET et M. MOUSSERON - Bull. Soc. Chim. France, 391 (1956).
- (10) V.F. KUCHEROV, S. Ya. METLYAEVA et B.A. RUDENKO - Izv. Akad. SSSR Ser. Khim., 2126 (1972).
- (11) D.R. SIMONSON - Ph. D. Thesis University of Michigan (1970).
- (12) M.F. ANSELL et A.H. CLEMENTS - J. Chem. Soc. C, p. 275, (1971).
- (13) C. SCHMIDT - J. Org. chem., 35, 1324 (1970).
- (14) T. INUKAI, H. SATO et T. KOJIMA - Bull. Chem. Soc., Japan, 45, 891 (1972).
- (15) Yv. A. TITOV - Russ. Chem. Rev. (Engl. Transl., 267 (1962).
- (16) P.V. ALSTON, R.M. OTTENBRITE and D.D. SHILLADY - J. Org. chem., 88, 4075 (1973).
- (17) J. BERTRAN, R. CARBOY, T. MORET - An. Soc. Esp. Fisica y Quimica, B-67, 489 - (1971).

- (18) O. EISENSTEIN, J.M. LEFOUR and NGUYEN TRONG ANH -
Chem. Com., 969 (1971).
- (19) P. YATES et P. EATON - J. Amer. chem. Soc., 82, 4436,
(1960).
- (20) T. INUKAÏ et M. KASAÏ - J. Org. chem., 30, 3507 (1965).
- (21) T. INUKAÏ et T.KOJIMA - J. Org. chem., 32, 869 (1967).
- (22) T. INUKAÏ et T.KOJIMA - J. Org. chem., 35, 1342 (1970).
T. INUKAÏ et T. KOJIMA - J. Org. chem., 36, 924 (1971).
- (23) S. MIYAJIMA et T. INUKAÏ - Bull. Chem. Soc. Japan, 45,
1553 (1972).
- (24) J.C. SOULA, D. LUMBROSO, M. HELLIN et F. COUSEMANT -
Bull. Soc. chim. France, 2065 (1966).
- (25) K.L. WILLIAMSON et Y.F. LIHSU - J. Amer. chem. Soc.,
92, 7385 (1970).
- (26) T. KOJIMA et T. INUKAÏ - J. Org. chem., 31, 2032 (1966).
- (27) NGUYEN TRONG ANH et J. SEYDEN PENNE - Tetrahedron, 29,
3259 (1973).
- (28) G. de BRUIN - koninkl. Ned. Akad. Wetenschap. Proc.,
17, 585 (1914).
- (29) A. JULG, M. BONNET et Y. OZIAS - Theoret. chim. Acta,
17, 49 (1970).
- (30) S.D. TURK et R.L. COBB - Organic chemistry, A series
of Monographs v. 8, p. 13.
- (31) O. GRUMMITT, A.E. ARDIS et J. FICK - J. Amer. chem. Soc.
72, 5167 (1950).
- (32) H.J. BACKER, J. STRATING et C.M. H. KOOL - Rec. Trav.
chim., 778 (1939).
- (33) M.A. PAHLMAN - Ph. D. Thesis University of Texas,
Austin (1970).
- (34) W.L. MOCK - J. Amer. chem. Soc., 88, 2857 (1966).
- (35) S.D. MCGREGOR and D.M. LEMAL - J. Amer. chem. Soc.,
88, 2858 (1966).
- (36) A.C. COPE, G.A. BERCHTOLD and D.L. ROSS - J. Amer.
chem. Soc., 87, 4131, (1965).
A.F. THOMAS - Deuterium Labelling in Organic Chemistry,
Appleton-Century Crofts, New-York (1971).
- (37) H.BODOT, R. LAURICELLA and L. PIZZALA - Bull. Soc. chim.
France, 984 (1968).

- (38) J. JULIEN, H. STAHL-LARIVIERE, A. TRAUTMAN - Bull. Soc. chim. de France, p. 2398 (1966).
- (39) J.R. CAMPBELL, - Ph. D. Thesis, Queen's University, Kingston Ontario Canada (1969).
- (40) H. WERNER, M. MÜHLSTÄDT et G. MANN - Z. Chem., 12, 262 (1972).
- (41) O. GRUMMITT et A. L. ENDREY - J. Amer. Chem. Soc., 82, 3614 (1960).
- (42) O. GRUMMITT - J. Amer. chem. Soc., 83, 3874 (1961).
- (43) A.A. KOROTHOV, L.F. ROGULEVA - Zhur. Org. Khim., 1, 1180 (1965).
- (44) R.C. KRUG, J.A. RIGNEY and G.R. TICHELAAAR - J. Org. chem., 27, 1305 (1962).
- (45) A.A. PETROV et Z.N. KOYASKINA - Zhur. Obshehei Khim., 30, 1450 (1960).
- (46) Z.N. KOYASKINA et A.A. PETROV - Zhur. Obshehei Khim., 32, 1067 (1962).
- (47) A.L. SEGRE, L. ZETTA et A. DICORATO - J. Mol. Spect., 32, 296 (1969).
- (48) K. ALDER, K. HEIMBACH et E. KUHLE - Chem. Ber., 96, 1364 (1953).
- (49) G.P. KUGATOVA-SHEMYAKINA et U.B. BERZIN - Zhur. Org. Khim., 7, 85 (1971).
- (50) G.P. STEVENS - J. Amer. chem. Soc., 57, 1112 (1935).
- (51) J.P. AYCARD, H. BODOT et R. LAURICELLA - Bull. Soc. Chim., Fr., 3516 (1965).
- (52) A. BRÄNDSTRÖM - Acta Chim. Scand., 13, 610 (1959).
- (53) B.J. ARMITAGE, G.W. KENNER et M.J.T. ROBINSON - Tetrahedron, 20, 747 (1964).
- (54) M. TICHY et J. SICHER - Coll. Czech. Chem. Comm., 33 68, (1968).
- (55) A.A. BOTHNER-BY et S.M. CASTELLANO - J. Chem. Phys. 41, 3863 (1964).

C O N C L U S I O N

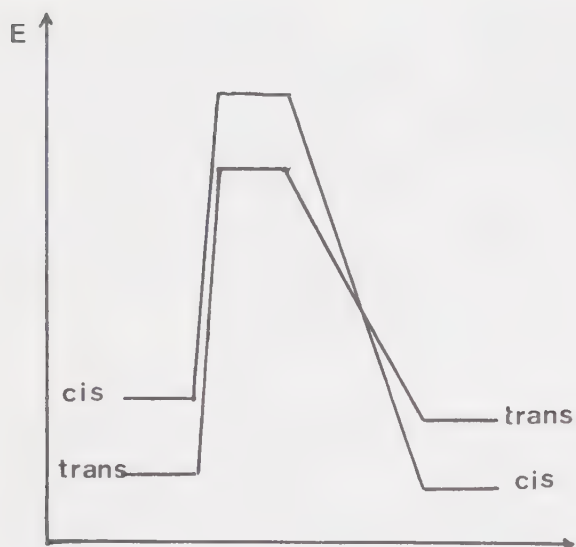
Pour un chimiste organicien, l'analyse conformationnelle et structurale ne doit pas constituer une fin en soi, même si elle aboutit à des résultats originaux tels que les hétérogénéités conformationnelles que nous avons mises en évidence pour les dérivés des t-Butyl-3 cyclohexènes (Chapitre III) ; mais elle constitue le plus souvent une étape essentielle avant d'aborder l'étude de la réactivité.

A propos des objectifs (Chapitre II) nous avons souligné l'intérêt de notre travail pour le perfectionnement des modèles, en particulier celui de la mécanique moléculaire ; mais nos travaux "ouvrent la porte" également à d'autres confrontations "a priori" plus intéressantes pour le chimiste organicien. En effet, nous disposons maintenant de structures cyclohexéniques spécifiquement deutériées qui constituent des substrats de choix pour mettre en évidence des corrélations structures-réactivité.

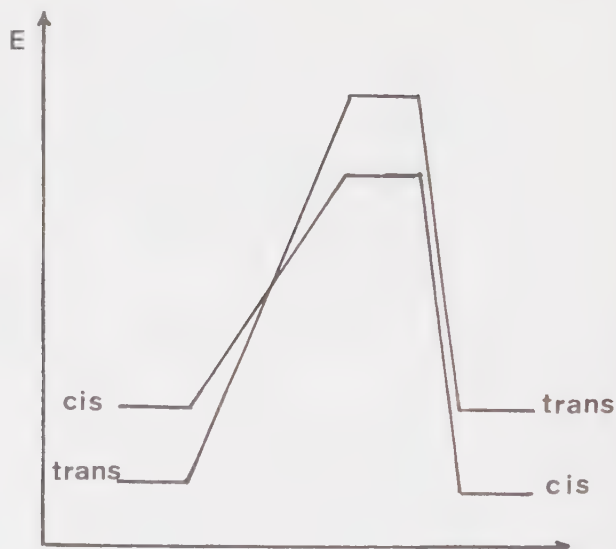
Dans ce domaine, les conclusions de la littérature sont le plus souvent d'un intérêt limité faute de déterminations directes des équilibres conformationnels des réactifs et des produits. Paradoxalement, ces équilibres ont été estimés indirectement à partir des données de réactivité, ce qui impliquait une hypothèse sur le caractère "précoce" (ressemblant au composé de départ) ou "tardif" (ressemblant au produit de réaction) de l'état de transition de la réaction.

Notre ambition est maintenant d'utiliser de tels substrats pour confirmer ou infirmer ce type d'hypothèse . Ceci est en effet possible lorsque interviennent des changements de stabilités relatives des diastéréoisomères en passant des réactifs aux produits ; de tels changements ont été mis en évidence dans le Chapitre IV ; l'évolution de t-butyl-3 cyano-4 cyclohexènes en leurs homologues saturés est, à cet égard, particulièrement favorable puisqu'il y a un renverse-

ment de stabilité des isomères cis et trans :



Etat de transition "précoce"



Etat de transition "tardif"

Energie d'activation :

$$E_a^{\text{cis}} \approx E_a^{\text{trans}}$$

$$E_a^{\text{cis}} \ll E_a^{\text{trans}}$$

Donc, des études cinétiques d'hydrogénation en phase homogène compléteront heureusement nos études structurales.

Pour d'autres réactions, nous pourrions également obtenir comme dans le Chapitre III et par des études R.M.N. similaires de substrats partiellement deutériés, les données conformationnelles et géométriques essentielles relatives aux réactifs, aux produits et éventuellement aux intermédiaires réactionnels. Il sera alors possible d'envisager la dynamique des interactions gauches dont nous n'avons considéré dans le Chapitre IV que l'aspect statique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

MARSEILLE, le

LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITE DE PROVENCE

F. BOREL

